

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 5

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ACIDES GLUTARIQUES
 β - SUBSTITUÉS

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le mars 1938

PAR

Charles PÉPIN

JURY { MM. A. BÉHAL, *Président.*
M. SOMMELET, *Professeur.*
R. CHARONNAT, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U. N° 5

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES
ACIDES GLUTARIQUES
 β - SUBSTITUÉS

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le mars 1938

PAR

Charles PÉPIN

JURY { MM. A. BÉHAL, *Président.*
M. SOMMELET, *Professeur.*
R. CHARONNAT, *Maître de Conférences.*

PARIS

JOUBE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. P. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☉ I.
 P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☉ I. Membre de l'Institut.
 P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☉ I.	Botanique générale.
LEBEAU, O. ✱, ☉ I, Membre de l'Institut.	Pharmacie chimique.
GORIS, O. ✱, ☉ I.	Pharmacie galénique.
DAMIENS, ✱, ☉ I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. ✱, ☉ I.	Chimie biologique.
SOMME ET, ✱, ☉ I.	Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☉ I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ✱, ☉ I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☉ I.	Zoologie.
DELABY, ✱, ☉ I.	Chimie analytique.
PICON, ☉ I.	Physique.
MASCRE, ☉ I.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☉ I.

Professeurs honoraires :

MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☉ I, et DÉLEPINE, O. ✱, ☉ I, Membres de l'Institut.
 GUERBET, ✱, ☉ I, PERROT, C. ✱, ☉ I., COUTIÈRE, O. ✱, ☉ I.,
 BOUGAULT, O. ✱, ☉ I. et TASSILLY, O. ✱, ☉ I.

MAITRES DE CONFÉRENCES

MM. BACH, ☉ I.	Microbiologie.
FLEURY, ☉ I.	Hydrologie et Hygiène.
BEDEL, ☉ I.	Minéralogie et Législation et Déontologie pharmaceutiques.
REGNIER, ☉ I.	Parasitologie,
CHARONNAT, ☉ I.	Chimie et Pharmacie Chimique.
JANOT	Pharmacie galénique et biologie végétale.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, travaux pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, travaux pratiques de 2 ^e et 3 ^e années.	Chimie analytique.
GUILLOT, travaux pratiques de 4 ^e année. .	Chimie biologique et Pharmacie chimique.
PARIS.	Micrographie.
X.	Physique.
DEVAL, ✱, ☉ I.	Microbiologie.

Bibliothécaire en chef : M. GARNIER, ☉ A.

A MONSIEUR AUGUSTE BÉHAL

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine
Professeur honoraire à la Faculté de Pharmacie
Grand Officier de la Légion d'honneur

*Témoignage de respectueuse reconnaissance
pour l'honneur qu'il me fait en
acceptant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR MARCEL SOMMELET

Professeur à la Faculté de Pharmacie
Pharmacien des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

*En hommage de ma profonde gratitude
pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son
laboratoire et pour les précieux conseils
qui m'ont guidé dans ce travail.*



A MONSIEUR R. CHARONNAT

Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie

*Qui a consenti à faire partie du jury de
cette thèse. Hommage respectueux.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES GLUTARIQUES β -SUBSTITUÉS

INTRODUCTION

REBOUL décrivait pour la première fois (1), en 1876, sous le nom d'acide pyrotartrique normal, l'acide pentanedioïque 1.5 qu'il venait de préparer par hydrolyse du cyanure de triméthylène, complétant ainsi la série des diacides en C^5 dérivés de l'hydrure de propyle $CH^3.CH^2.CH^3$.

Cet acide, dénommé plus tard *acide glutarique*, $COOH.CH^2.CH^2.CH^2.COOH$, se rencontre dans le règne animal et dans le règne végétal ; A. BUISINE et F. BUISINE (2) le signalent, en 1888, dans la laine brute de mouton et LIPPMANN (3), en 1891, dans le suc de la betterave à sucre.

Son importance à l'état libre, dans le monde vivant, semble cependant fort restreinte, mais certains de ses dérivés méritent de retenir plus longuement l'attention ; l'amide α .aminoglutarique a été, en effet, ren-

(1) C. R., 1876, 82, 1197 ; A. ch., 1878 (5), 14, 501.

(2) *Jahresbericht über die Fortschritte des Thierchemie*, 1888. 160.

(3) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1891, 24, 3300.

contré dans le suc de betterave (1), les mélasses (2), les germes de courge (3) et de vesce (4) ; il apparaît surtout comme l'un des produits de dégradation d'assez nombreux albuminoïdes. Parmi ceux-ci, la caséine, mais surtout le gluten — et c'est de là que vient le mot *glutarique* — traités longuement par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, donnent naissance à de multiples amino-acides parmi lesquels figure l'acide α .aminoglutarique, ou *acide glutamique* (5), révélant ainsi la présence de la chaîne glutarique dans ces composés naturels. D'autre part, un certain nombre d'homologues de l'acide glutarique ont pu être isolés comme produits de dégradation de la molécule du camphre lui-même ou de certains de ses dérivés (6).

Quoi qu'il en soit, c'est aux méthodes de synthèse organique que l'on recourt au laboratoire quand on se propose de préparer soit l'acide glutarique lui-même soit ses dérivés de substitution carbonée, dont le caractère essentiel est de se déshydrater sous l'influence de la chaleur, comme le font les acides succiniques, en se transformant en anhydrides.

Les dérivés auxquels peut donner naissance l'acide glutarique sont d'ailleurs fort nombreux puisque des substitutions sont possibles sur les atomes de carbone α

(1) SCHULZE, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1877, 10, 85 ; SCHULZE, BOSSHARD, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1883, 16, 312.

(2) SCHEIBLER, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1869, 2, 296.

(3) SCHULZE, BARBIERI, *J. prakt. chem.*, 1879 (2), 20, 391.

(4) V. GORUP, BESANEZ, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1877, 10, 780.

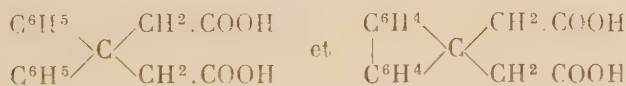
(5) RITTHAUSEN, *Z. für Chem.*, 1867, 93 et 286 ; *J. prakt. Chem.*, 1866, 99, 6 et 454 ; HLASIWETZ, HABERMANN, *Ann.*, 1873, 169, 157.

(6) KOENIGS, EPPENS, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1892, 25, 265.

et β ; il existera donc deux dérivés monosubstitués isomères. Si l'on n'envisage, parmi les bisubstitués, que ceux obtenus par deux substituants semblables, on trouve qu'il existera, dans chaque cas, quatre composés bisubstitués en $\alpha.\alpha$; $\alpha.\alpha'$; $\alpha.\beta$ et $\beta.\beta$, les formes $\alpha.\alpha'$ et $\alpha.\beta$ existant elles-mêmes sous deux modifications stéréochimiquement isomères.

Parmi les acides glutariques substitués par des restes purement acycliques, d'assez nombreux représentants ont été préparés et décrits ; il n'en est pas de même pour les acides substitués par des radicaux aromatiques, et l'on ne connaît guère que les acides $\alpha.\alpha'$ et $\alpha.\beta$.diphénylglutariques.

Il nous a semblé intéressant d'ajouter à ces derniers des composés diphénylés ou analogues portant deux groupements aromatiques sur le même atome de carbone et, en particulier, sur l'atome de carbone β . Notre étude devait porter plus spécialement sur les acides $\beta.\beta$.diphénylglutarique et $\beta.\beta$.diphénylène-glutarique jusqu'ici inconnus :



Nous devons chercher à préparer ces acides soit par l'un des procédés connus, soit par toute autre méthode. Il nous semblait que de tels composés, possédant dans leur chaîne un atome de carbone très lourdement substitué, pouvaient présenter, de ce fait, quelques particularités chimiques intéressantes.

Le plan suivi au cours de cet exposé correspond à

l'ordre même dans lequel nous avons effectué les recherches dont nous présentons les résultats.

PLAN

CHAPITRE PREMIER. — Des modes de synthèse plus spécialement utilisés en vue de l'obtention des acides glutariques bisubstitués en $\beta.\beta$.

CHAPITRE II. — Sur la préparation de quelques-unes des matières premières utilisées au cours de ce travail.

CHAPITRE III. — Essais préliminaires. Action du chlorure de benzylidène sur le malonate d'éthyle sodé : acide β phénylglutarique.

CHAPITRE IV. — Essais en vue de la préparation de l'acide $\beta.\beta$.diphénylglutarique.

CHAPITRE V. — Préparation et propriétés de l'acide $\beta.\beta$.diphénylèneglutarique.

CONCLUSIONS.

* * *

Avant d'entrer dans le détail de ces recherches, je me fais un plaisir d'exprimer à M. le Professeur A. BÉHAL, membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine, mes sentiments de profonde reconnaissance pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant de présider cette thèse.

Au cours de cinq années passées sous sa bienveillante direction, notre Maître, M. le Professeur SOMMELET, nous a prodigué sans compter les conseils et suggestions que lui inspiraient sa vaste expérience. Il m'est agréable de lui apporter ici l'expression de ma

respectueuse sympathie et de mon profond attachement.

Je tiens à remercier tout particulièrement M. le Professeur agrégé CHARONNAT, dont j'ai déjà pu apprécier toute la cordialité et qui a bien voulu être membre du jury de cette thèse.

Je n'oublie pas la complaisance de Mlle M. GRAND-PERRIN, assistant du Cours de Chimie Organique. Son aide amicale m'a été précieuse et je suis heureux de lui exprimer mes sentiments reconnaissants.

CHAPITRE PREMIER

Des modes de synthèse plus spécialement utilisés en vue de l'obtention des acides glutariques bisubstitués en $\beta.\beta.$

Les acides glutariques bisubstitués en $\beta.\beta.$ peuvent être obtenus suivant quelques procédés que nous allons passer en revue et qui reposent sur les réactions suivantes :

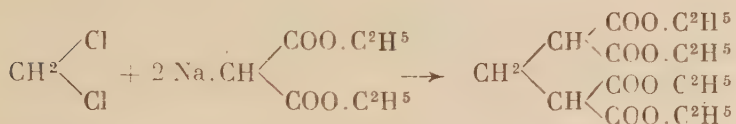
- 1^o Action des dérivés *gem*-dihalogénés des carbures d'hydrogène sur le malonate d'éthyle sodé ;
- 2^o Action des esters propioniques β .halogénés sur le malonate d'éthyle sodé ;
- 3^o Addition des esters $\alpha.\beta$.éthyléniques au malonate d'éthyle ;
- 4^o Condensation des cétones avec les esters cyanacétiques (Méthode de GUARESCHI).

I. — Action des dérivés *gem*-dihalogénés sur le malonate d'éthyle sodé.

Ce procédé fait intervenir les dérivés dihalogénés qui portent les deux atomes d'halogène sur le même

atome de carbone. Ces composés se produisent, comme on sait, aux dépens des aldéhydes et des cétones, quand on les traite par le pentachlorure de phosphore ; ils sont improprement appelés chlorures d'aldéhydes ou de cétones.

Le chlorure ou l'iodure de méthylène réagissent sur deux molécules de malonate d'éthyle sodé pour donner l' α, α' dicarboxyglutarate d'éthyle, facilement transformable par saponification et décarboxylation en acide glutarique (1).



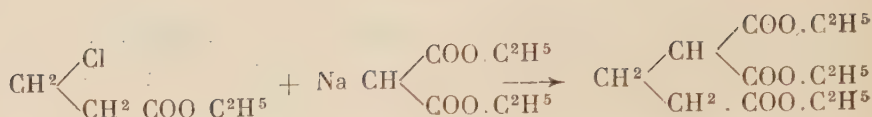
Il est à prévoir que des dérivés halogénés de constitutions analogues aux dérivés précédents doivent se prêter à une transformation comparable.

II. — Action des esters propioniques halogénés en β sur le malonate d'éthyle sodé.

Si l'on oppose au malonate d'éthyle sodé un ester propionique β halogéné, la réaction donne naissance à la chaîne glutarique ne portant qu'un seul carboxyle supplémentaire. L'ester β .bromopropionique ou, de préférence, l'ester β .iodopropionique, ont conduit ainsi à l'acide carboxyglutarique (2).

(1) W. H. PERKIN jun., B. PRENTICE, *J. Chem. Soc.*, 1891, 59, 992 ; FRANK TUTIN, *J. Chem. Soc.*, 1907, 91, 1142.

(2) EMERY, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1891, 24, 282.



A partir d'un ester propionique β . halogéné on aboutit à l'acide glutarique β . β .bisubstitué correspondant (1).

III. — Addition des esters α . β .éthyléniques au malonate d'éthyle sodé.

De nombreux composés non saturés, sous l'influence des bases, sont susceptibles de fixer des esters tels que les esters maloniques, acétylacétiques, cyanacétiques, oxalacétiques... Il est nécessaire qu'un groupe carbonyle soit voisin de la double liaison. La condensation peut s'effectuer dans l'alcool absolu, l'éther anhydre ou le benzène et VORLÄNDER (2) a montré que, dans certains cas, le benzène était préférable à l'alcool où la réaction peut être réversible.

Qu'il s'agisse d'un monoester tel que l'ester β . β .diméthylacrylique (3) ou l'ester cinnamique (4), ou bien d'un diester comme le benzyldènemalonate d'éthyle (5) la réaction est d'applications assez vastes du moment que la double liaison occupe la place requise, sauf, toutefois, dans le cas de l'ester β .benzyldènepro-

(1) MONTEMARTINI, *Gazz. chim. Italiana*, 1898, 28, II, 307.

(2) *Ber. dtsh. chem. Ges.* 1900, 33, 3185.

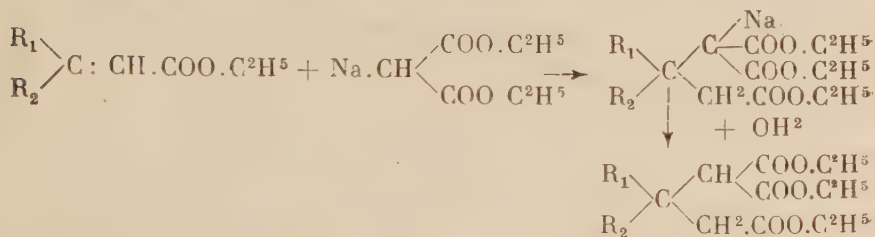
(3) PERKIN, *J. chem. Soc.*, 1896, 69, 1472 ; AUWERS, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1895, 28, 1130 ; *Ann.*, 1896, 292, 145.

(4) MICHAEL, *Amer. Chem. J.*, 1887, 9, 115 ; *J. prakt. chem.* 1887 (2), 35, 352 ; VORLÄNDER, HERRMANN, *Ann.*, 1902, 320, 80-83.

(5) STAUDINGER, *Ann.*, 1905, 341, 111 ; KÖTZ, STALMANN, *J. prakt. chem.*, 1903 (2), 68, 156 ; KÖTZ, *J. prakt. chem.*, 1907 (2), 75, 488.

pionique qui conduit à l'acide β .benzylglutarique sans remplir cette condition (1).

La réaction habituelle peut se traduire par le schéma suivant :



Les divers modes de préparation que nous avons envisagés font intervenir transitoirement des acides mono ou dicarboxylés, ou, plus exactement, des groupements maloniques directement fixés sur le support choisi, mais n'en conservant pas moins le caractère de perdre avec facilité du gaz carbonique pour revenir à l'acide acétique. En conséquence, le passage de ces acides mono et dicarboxylés aux formes glutariques élémentaires (ou diacétiques) s'effectue avec la même facilité que la dégradation de l'acide malonique lui-même.

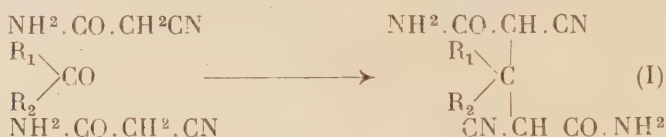
IV. — Condensation des cétones avec les esters cyanacétiques (Méthode de Guareschi).

Ce procédé consiste à faire réagir les cétones sur le cyanacétate d'éthyle en présence d'ammoniaque en solution aqueuse. Dans ces conditions, le cyanacétate d'éthyle donne, d'abord, sous l'influence de l'ammo-

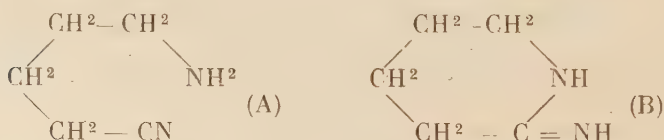
(1) VORLÄNDER, STRUNCK, *Ann.*, 1906, 345, 237.

niaque, naissance au cyanacétamide, ce qui conduit parfois à mettre celui-ci directement en œuvre.

Deux molécules de cet amide se condensent, alors, avec une molécule de la cétone employée en donnant naissance à un dicarboxylamide dérivé d'un nitrile β . β .dialcoylglutarique (I) :

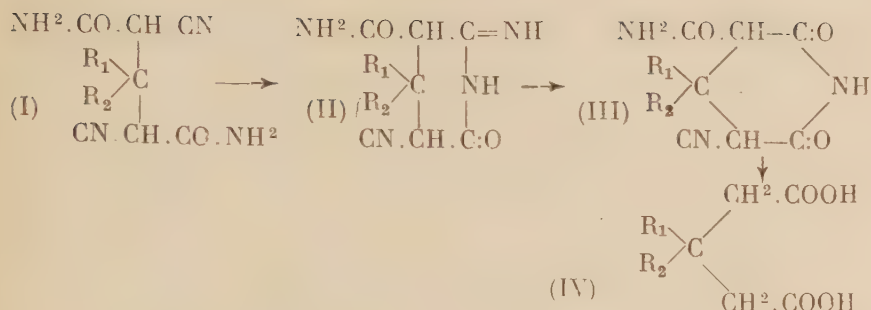


Un tel composé est instable. THOLE et THORPE, en effet, ont montré (1) que les composés en C^5 , à chaîne ouverte, contenant aux extrémités de la chaîne carbonée, c'est-à-dire en 1-5, un groupe nitrile et un groupe amino, donnent facilement un dérivé pipéridique à la suite d'une cyclisation où se trouvent intéressés les radicaux CN et NH^2 . Ainsi, le composé A passe facilement au type B :



Il s'ensuit que le produit (I) qui prend initialement naissance dans la réaction de GUARESCHI et dont la constitution permet une transformation du genre indiqué par THOLE et THORPE, se cyclise et conduit ainsi au dérivé pipéridique (II). Celui-ci est une imine ; on peut, par une hydrolyse ménagée, le faire passer à l'état d'imide (III) :

(1) *J. chem. Soc.*, 1911, 99, 422.



Cette imide (III), hydrolysée à son tour, mais plus énergiquement, donne finalement naissance à un acide $\beta.\beta.$ dialcoylglutarique (IV).

Depuis les premiers termes décrits par GUARESCHI (1) — acides diméthyl, diéthyl, méthyl-éthyl et méthyl-butyl glutariques — ce mode de préparation fut appliqué à de très nombreuses cétones grasses et hydroaromatiques ; des auteurs tels que A. VOGEL (2), THORPE et WOOD (3), THOLE et THORPE (4), et d'autres encore, préparèrent les acides dérivés de l'acétone ordinaire, de ses termes homologues, et des cétones cycliques comme la cyclopentanone et la cyclohexanone.

Mais il n'est pas fait mention de condensations semblables où seraient intéressées des cétones aromatiques, la benzophénone ou la fluorénone par exemple, dont les dérivés correspondants, les acides $\beta.\beta.$ diphenyl et $\beta.\beta.$ diphenylèneglutarique ne sont par conséquent pas connus. Nous avons d'ailleurs pu constater nous-même

(1) Atti della R. Acc. d. Sc. de Torino, 1900-1901, 36, 445.

(2) J. chem. Soc., 1934, 157, 1758.

(3) J. chem. Soc., 1913, 103, 1586.

(4) J. chem. Soc., 1911, 99, 422.

la faillite du procédé de GUARESCHI dans nos tentatives d'application à ces deux cas particuliers.

Parmi les diverses méthodes que nous venons d'énumérer et qui sont susceptibles de conduire aux acides $\beta.\beta.$ dialcoylglutariques, nous n'avons, en définitive, retenu que la première et la troisième.

La première, qui met en jeu les dérivés *gem*-dihalogénés des hydrocarbures, nous incitait, en vue d'atteindre le but que nous nous proposions, à faire réagir le chlorure de benzophénone et le chlorure de fluorénone sur le malonate d'éthyle sodé.

La troisième, qui repose sur l'addition d'un ester malonique à la double liaison d'un ester d'acide acrylique $\beta.\beta.$ bisubstitué, devenait applicable aux cas considérés si l'on disposait des acides dicarboxylés suivants :



c'est-à-dire des acides $\beta.\beta.$ diphénylacrylique et $\beta.\beta.$ diphénylèneacrylique.

CHAPITRE II

Sur la préparation de quelques-unes des matières premières utilisées au cours de ce travail.

C'est la condensation du malonate d'éthyle sodé soit avec des carbures *gem*-dihalogénés, soit avec des esters à fonction éthylénique qui permet d'obtenir les premiers résultats positifs dans la préparation des acides glutariques dont nous poursuivions l'étude.

Pour appliquer ces deux méthodes aux problèmes que nous nous étions posés, nous devons donc partir des chlorures de benzophénone et de fluorénone d'une part, des esters diphenyl ou diphenylène acryliques d'autre part.

I. — Préparation du chlorure de benzophénone.

En général, nous avons préparé le dichlorodiphénylméthane ou chlorure de benzophénone, à partir de la cétone pure, selon la technique donnée par NORRIS, THOMAS et BROWN (1), c'est-à-dire en traitant

(1) *Ber. dtsch. chem. Ges.*, 1910, 43, 2958.

la benzophénone par le pentachlorure de phosphore.

Toutefois, il nous est arrivé de recourir à la synthèse complète, et de condenser le benzène avec le tétrachlorure de carbone, en présence de chlorure d'aluminium, comme l'ont indiqué GOMBERG et JICKLING (1).



Mais, dans les deux cas, la séparation par distillation du chlorure de benzophénone d'avec la benzophénone initiale ou ayant pu se former, est très délicate par suite du voisinage des points d'ébullition dans le vite de ces deux composés.

Nous n'avons donc pas essayé de réaliser une purification absolue du chlorure préparé ; nous avons fait, chaque fois, un titrage de chlore et c'est le produit renfermant d'ordinaire 90 % en chlorure pur qui nous a servi pour nos condensations.

II. — Préparations de la fluorénone et du chlorure de fluorénone.

L'oxydation du fluorène par le bichromate de sodium en milieu acétique, telle que la décrivent GRAEBE et RATEAU (2) et la distillation à la pression normale du produit obtenu nous ont permis de préparer la fluorénone avec des rendements de l'ordre de 85 %.

(1) *J. Amer. chem. Soc.*, 1915, 37, 2577.

(2) *Ann.*, 1894, 279, 258.

L'action du pentachlorure de phosphore sur cette fluorénone, préalablement séchée à l'étuve à 110° (1), conduit rapidement au chlorure de fluorénone tout à fait pur, incolore, fondant à 101°-102°, si l'on prend soin de laver le produit déjà recristallisé une fois dans l'éther avec de l'éther refroidi à — 10°. On entraîne alors des impuretés fortement colorées en jaune ou en rouge, et dont il est fort difficile de se débarrasser autrement.

III. — Préparation de l'acide

$\beta.\beta.$ diphénylacrylique.

Le procédé de préparation indiqué par KOHLER et HÉRITAGE (2), ainsi que par KOHLER (3), pour la préparation de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylacrylique (ou acide $\beta.$ phénylcinnamique) consiste à traiter par la potasse alcoolique bouillante soit l'ester $\alpha.$ bromo. $\alpha.$ benzhydrylmalonique, soit l'acide $\alpha.$ bromo. $\beta.\beta.$ diphénylpropionique.

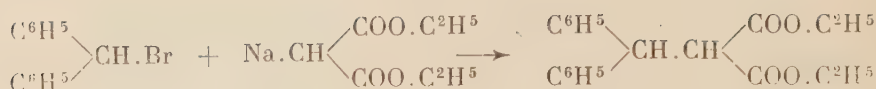
C'est à ce dernier mode de préparation que nous nous sommes arrêté tout d'abord ; ce n'est qu'après une assez longue suite d'opérations qu'il nous a permis de parvenir à l'acide $\beta.\beta.$ diphénylacrylique.

On fait d'abord réagir le bromure de benzhydryle sur le malonate d'éthyle sodé, qui se transforme alors en benzhydrylmalonate d'éthyle :

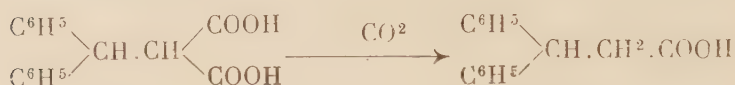
(1) J. SCHMIDT, WAGNER, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1910, 43, 1798.

(2) *Amer. Chem. J.*, 1905, 33, 34.

(3) *Amer. Chem. J.*, 1905, 34, 138.



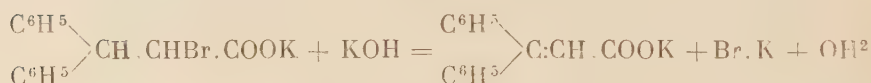
Ce dernier ester, saponifié, conduit à l'acide correspondant dont la décarboxylation fournit l'acide β . β .diphénylpropionique :



Cet acide monobasique est ensuite amené à l'état de chlorure dont la bromuration directe conduit à l'acide α .bromo. β . β .diphénylpropionique :



celui-là même que les précédents auteurs traitaient par la potasse alcoolique bouillante en vue d'obtenir l'acide β . β .diphénylacrylique :



1^o Préparation de l'acide benzhydrylmalonique.

La bromuration directe du diphénylméthane donne aisément le bromure de benzhydryle (1) que nous avons condensé avec le malonate d'éthyle sodé, en milieu benzénique, selon la technique indiquée par HENDERSON (2). La dissolution de 10 gr. d'ester brut

(1) FRIEDEL, BALSOHN, *Bull. Soc. Chim. France*, 1880 (2), 33, 339.

(2) *J. Chem. Soc.*, 1891, 59, 731.

dans 20 cm³ d'alcool à 95° chaud, suivie d'un refroidissement au mélange réfrigérant, s'est révélée comme le meilleur procédé de purification du benzhydrylmalonate d'éthyle. Le rendement est de 27 % en ester pur, incolore, fondant au bloc Maquenne à 55° (HENDERSON indique 54°, KOHLER 63°).

La saponification directe du produit total de la réaction nous a donné des résultats plus satisfaisants. Les 60 gr. d'huile brute que l'on obtient à partir de 50 gr. de bromure de benzhydryle sont mis à bouillir durant quatre heures avec une solution de 60 gr. de potasse dans 200 cm³ d'alcool. Les 40 gr. d'acide pur ainsi préparé correspondent à un rendement de 75 %. Le point de fusion, avec décomposition, de cet acide, au bloc Maquenne, est de 222°-223° alors qu'HENDERSON indique 173° et KOHLER 190°-192°.

Nous avons tenté de bromer directement l'ester benzhydrylmalonique et de préparer de la sorte l'ester α .bromo. α .benzhydrylmalonique mais nos tentatives sont restées sans résultat.

2° Préparation de l'acide β . β .diphénylpropionique.

Nous avons préparé l'acide β . β .diphénylpropionique par simple fusion, au bain d'alliage chauffé à 200°-210°, de l'acide benzhydrylmalonique. L'acide β . β .diphénylpropionique qui résulte de ce traitement a été repris par une solution de carbonate de sodium puis précipité de cette solution par l'acide chlorhydrique ; on le purifie par cristallisation de sa solution bouillante dans l'alcool à 50° ou dans le benzène.

Par refroidissement, nous avons obtenu de longues aiguilles fondant à 156° avec un rendement de 83 %.

3° Préparation du chlorure β,β .diphénylpropionique.

Le chlorure de l'acide β,β .diphénylpropionique a été préparé par le pentachlorure de phosphore.

A 25 gr. d'acide sec, nous avons ajouté la quantité théorique, soit 23 gr., de pentachlorure finement pulvérisé. La réaction s'est amorcée spontanément puis, une fois qu'elle fut calmée, nous avons chauffé au bain d'huile à 110°-120° pendant deux heures. L'oxychlorure de phosphore formé fut éliminé par distillation sous vide ; le chlorure d'acide brut, restant comme résidu, a été extrait par du tétrachlorure de carbone chaud. La solution obtenue, après filtration et refroidissement à —10°, fournit un précipité cristallin, incolore ; ce produit doit être purifié par recristallisation dans le même solvant bouillant.

Dosage du chlore : substance, 0 gr. 0345, ClAg, 0 gr. 0191 ; soit, trouvé, 13,60 % ; calculé pour $C^{15}H^{13}OCl$, 14,50 %.

Le rendement en chlorure d'acide pur, P. F. : 55°, est de 74 %. Si nous considérons la suite des opérations depuis le bromure de benzhydryle initial, malgré les bons rendements des opérations déjà réalisées, nous n'avons déjà plus que 46 % en rendement global.

*4° Préparation de l'acide
 α .bromo. β . β .diphénylpropionique.*

La bromuration du chlorure β . β .diphénylpropionique mis en solution dans le tétrachlorure de carbone chaud ne s'étant pas effectuée, nous avons ajouté le brome goutte à goutte au chlorure d'acide non dilué, chauffé vers 70°. De l'acide bromhydrique se dégagea dès le début et le dégagement persista environ deux heures. Après trois heures de chauffe suivies de refroidissement, on obtient une huile rouge orangé qui ne manifeste aucune tendance à la cristallisation.

Nous l'avons alors reprise par une solution demisaturée de carbonate de sodium en présence de benzène. Après une longue agitation, la solution alcaline filtrée, acidifiée par l'acide chlorhydrique, a laissé déposer un précipité formé d'acide α .bromo. β . β .diphénylpropionique. Celui-ci a été purifié par dissolution dans le benzène bouillant suivie d'une addition d'éther de pétrole. A partir de 8 gr. 50 de chlorure β . β .diphénylpropionique nous n'avons obtenu que 2 gr. d'acide bromé pur, fondant au bloc Maquenne à 164°, soit un rendement de 20 %. Le titrage a confirmé l'identité du produit, le poids moléculaire trouvé ainsi est de 304,8 au lieu de 305 prévu pour l'acide α .bromo. β . β .diphénylpropionique.

5° Préparation de l'acide β,β .diphénylacrylique.

Nous étions donc parvenu au même stade que KOHLER et il ne nous restait plus qu'à faire agir, comme celui-ci, la potasse alcoolique sur le sel de potassium de cet acide α .bromé ; l'élimination d'une molécule d'acide bromhydrique entraînant la formation d'une fonction éthylénique en α,β .

En traitant 2 gr. d'acide α .bromo. β,β .diphénylpropionique par 1 gr. de potasse en solution dans 10 cm³ d'alcool à 95° et maintenant l'ébullition pendant une heure, nous avons obtenu 1 gr. d'acide β,β .diphénylacrylique, ou β .phénylcinnamique ; celui-ci, purifié par cristallisation dans le benzène, donne comme point de fusion instantanée, au bloc Maquenne, 162°.

Le rendement de cette dernière opération est de 70 % en produit pur, mais, calculé à partir du bromure de benzhydryle mis en œuvre il n'est plus que de 6 %, et encore, n'avons-nous pas préparé l'ester β,β .diphénylacrylique que nous désirions condenser avec le malonate d'éthyle sodé en vue d'obtenir l'acide β,β .diphénylglutarique.

IV. — Préparation de l'acide β,β .diphénylène acrylique suivant la méthode de Perkin.

La réaction qui en est la base se fonde, comme on sait, sur les propriétés additives des aldéhydes qui s'additionnent facilement certains composés renfer-

mant un atome d'hydrogène rendu mobile par le voisinage d'un groupement $C=O$; l'acétate de sodium et l'acide malonique figurent parmi ces composés.

Avec des sels de sodium de nombreux acides de forme $R.CH^2.COOH$, à haute température et en présence d'un déshydratant, le plus souvent un anhydride d'acide, les aldéhydes semblent donner tout d'abord les sels des β .hydroxyacides :



puis il y a déshydratation du β .hydroxyacide formé et l'on obtient alors le sel d'un acide α,β non saturé :



L'acide cinnamique peut être ainsi préparé avec facilité (1) par chauffage de l'aldéhyde benzoïque et de l'acétate de sodium fondu, en présence d'anhydride acétique.

Cette réaction de PERKIN ne s'applique que de façon exceptionnelle aux cétones, comme le cas s'en trouve réalisé, par exemple, dans la préparation de l'acide β,β .diméthylacrylique (2). Nous avons essayé de l'appliquer à la fluorénone en chauffant à l'ébullition un mélange de :

Fluorénone	9 gr.
Acétate de sodium fondu	5 gr.
Anhydride acétique.....	8 gr.

(1) PERKIN, *J. Chem. Soc.*, 1877, 31, 389 ; TIEMANN, HERZFELD, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1877, 10, 68.

(2) MASSOT, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1894, 27, 1225.

La masse brunâtre obtenue était traitée par une solution diluée de carbonate de sodium à chaud. Cette solution alcaline, lavée au benzène, était enfin décolorée par ébullition prolongée en présence de charbon animal.

L'acidification de cette solution filtrée, incolore, détermine la formation d'un léger précipité jaune que nous avons extrait à l'éther et fait recristalliser dans le benzène bouillant. Mais la quantité d'acide ainsi isolé n'excédait jamais 0,05 gr. pour les proportions de matières premières indiquées plus haut, ce qui ne laisse qu'un faible intérêt tout théorique à ce mode de travail.

La variation du temps de chauffe de une à seize heures n'a apporté aucune modification du rendement en acide β, β .diphénylèneacrylique fondant à 234° .

V. — Emploi du fluorène sodé.

Nous avons fondé de plus grands espoirs sur l'emploi du fluorène sodé dont la condensation avec les esters acétiques mono ou dihalogénés aurait théoriquement dû nous permettre de préparer avec facilité les esters β, β .diphénylèneglutarique et β .diphénylèneacrylique :



Des dérivés mono ou dimétalliques du fluorène avaient été préparés en traitant ce carbure soit par la potasse à 270°-290°, soit par l'amidure de sodium (1), mais LEBEAU et PICON (2) ont indiqué un procédé de préparation du fluorène disodé par action d'un excès de sodammonium sur le carbure, en autoclave et à la température ordinaire. Le fluorène disodé qu'ils obtenaient ainsi, donnait le diméthylfluorène par combinaison avec le chlorure de méthyle en milieu d'ammoniac liquide.

Mais il nous fut malheureusement impossible d'isoler à l'état pur le fluorène sodé que nous préparions en présence d'un excès de sodammonium, dans l'appareillage même qui avait servi à MM. LEBEAU et PICON. Par départ du gaz ammoniac, en effet, du sodium se déposait dans la masse et enflammait instantanément celle-ci dès qu'elle se trouvait au contact de l'air.

Nous avons réussi cependant, de rares fois, à faire réagir ce fluorène sodé exempt d'ammoniac mais contenant toujours un excès de sodium, sur du bromacétate d'éthyle en solution dans le benzène anhydre, mais nous n'avons obtenu que des résines.

Dans les conditions réalisées par MM. LEBEAU et PICON pour préparer le diméthylfluorène, c'est-à-dire dans le milieu ammoniacal refroidi à — 80°, le bromacétate

(1) WEISSGERBER, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1901, **34**, 1659 ; *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1908, **41**, 2913.

(2) C. R., 1914, **159**, 72 ; C. R., 1921, **173**, 84.

d'éthyle ou le chloracétate de méthyle. nous donnèrent instantanément les amides correspondants et ceux-ci ne se condensèrent nullement avec le fluorène sodé. Le carbure était par la suite intégralement récupéré.

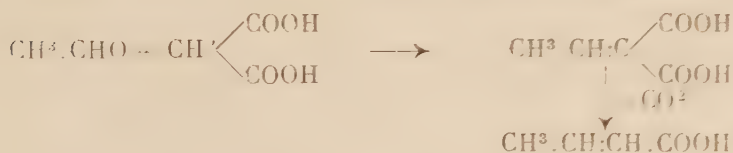
CHAPITRE III

Essais préliminaires.

Action du chlorure de benzylidène sur le malonate d'éthyle sodé : Acide β .phénylglutarique.

Les aldéhydes se condensent très facilement avec l'acide malonique et, si la température de la réaction est suffisamment élevée pour que l'acide alcoylidène malonique formé se décarboxyle, la condensation donne directement un acide monobasique $\alpha.\beta$ non saturé: un acide acrylique.

C'est ainsi que l'acide crotonique $\text{CH}_3.\text{CH}:\text{CH}.\text{COOH}$ se prépare en faisant bouillir un mélange de paral-déhyde et d'acide malonique dans l'acide acétique (1).



L'acide cinnamique est obtenu de la même manière, avec des rendements de 80 à 85 %, à partir de l'aldé-

(1) KOMNENOS, *Ann.*, 1883, 218, 149; FITTIG, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1893, 26, 2080; MACKENZIE, *Ann.*, 1894, 233, 82; BRAUN, *Monatsch.*, 1896, 17, 213.

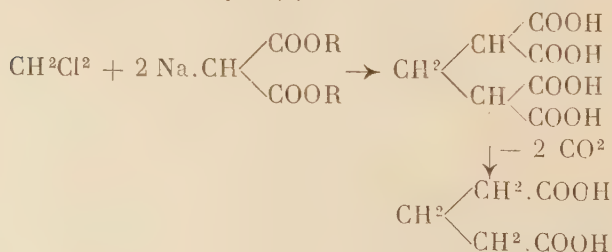
hyde benzoïque et de l'acide malonique en présence d'alcool ammoniacal, au bain-marie (1).

Mais si la température est moins élevée, de 50° à 60° par exemple, la décarboxylation n'a pas lieu et c'est l'acide benzylidènemalonique qui est recueilli.

Dans ces réactions, les cétones paraissent ne pouvoir remplacer les aldéhydes que d'une façon limitée et, si l'acétone ordinaire se condense avec l'acide malonique en présence d'ammoniac (2) ou d'anhydride acétique (3), pour donner l'acide β.β.diméthylacrylique, les rendements sont médiocres et, avec d'autres cétones, ils sont encore plus incertains.

L'emploi des chlorures d'aldéhydes ou de cétones conduit à des résultats nettement différents quand on les oppose au malonate d'éthyle sodé. C'est alors à des acides glutariques que l'on aboutit.

Le chlorure de méthylène, ou, mieux, l'iodure de méthylène, qui peuvent être considérés comme des halogénures de l'aldéhyde formique, permettent, en effet, de préparer l'acide glutarique par l'intermédiaire de l'acide dicarboxylé (4) :



(1) KNOEVENAGEL, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1898, **31**, 2604.

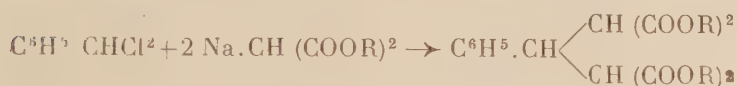
(2) KNOEVENAGEL, Brevet allemand, 1905, n° 162 281.

(3) MASSOT, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1894, **27**, 1225.

(4) W. H. PERKIN jun., PRENTICE, *J. Chem. Soc.*, 1891, **59**, 992 ; TUTIN, *J. Chem. Soc.*, 1907, **91**, 1142.

En série aromatique, S. AVERY et Rosa BOUTON (1) auraient, toutefois, obtenu une réaction en tous points semblable à celle offerte par la benzaldéhyde quand ils employèrent le chlorure de benzyldène :

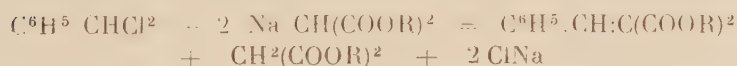
« Le chlorure de benzyldène pur, disent ils, fut condensé avec l'ester malonique sodé en solution alcoolique (2 molécules) dans le but d'obtenir l'ester benzyldènedimalonique conformément à l'équation :



« L'ester benzyldènedimalonique devait donner l'acide β .phénylglutarique par saponification et perte de gaz carbonique.

« La réaction espérée n'eut pourtant pas lieu.

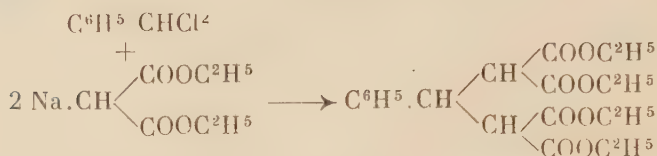
« En distillant dans le vide le produit de la réaction, environ la moitié du distillat fut trouvée être de l'ester malonique. Le reste du distillat bouillait à environ 250° à la pression de 50 mm. et se révéla comme étant de l'ester benzyldènemalonique. En conséquence, la réaction fut représentée de la manière suivante :



Comme travail préliminaire à la préparation des acides glutariques β . β .bisubstitués, nous avons repris ces essais, et, par distillation sous une pression plus réduite, nous avons obtenu l'ester β .phényl. α . α' .dicarboxyglutarique.

{1} *Amer. Chem. J.*, 1898, 20, 511.

La condensation correspond donc à l'équation suivante :



Mode opératoire. — Nous avons préparé le malonate d'éthyle sodé dans un ballon sec, surmonté d'un réfrigérant à reflux suivi d'un tube à chlorure de calcium, par action de 40 gr. de malonate d'éthyle (au lieu de 34 gr. théoriquement) sur une solution encore chaude de 4 gr. 60 de sodium dans 75 cm³ d'alcool absolu.

Une fois le mélange pris en masse gélatineuse, nous avons introduit 16 gr. de chlorure de benzyldène récemment rectifié, puis chauffé à l'ébullition pendant cinq heures. Après refroidissement, le contenu formait un liquide jaune orangé, un abondant précipité de chlorure de sodium se rassemblant au fond du ballon.

Nous avons repris l'ensemble par 10 cm³ d'acide chlorhydrique étendus à 50 cm³, afin de détruire le composé sodé restant. Après agitation prolongée, puis neutralisation avec une solution saturée de carbonate de sodium, une couche huileuse se rassemblait au fond de l'ampoule à décantier ; nous l'avons séparée et la partie aqueuse fut lavée deux fois avec une quantité totale de 100 cm³ d'éther. La fraction huileuse, à laquelle nous avons joint l'éther de lavage, a été séchée sur du sulfate de sodium anhydre, concentrée au bain-marie et, enfin, distillée dans le vide.

L'ester β .phényl. α . α' .dicarboxyglutarique formait un liquide huileux, jaune très pâle, distillant presque à point fixe, et avec très légère décomposition, de 230° à 232° sous 15 mm. ; il pesait 16 gr., soit un rendement de 40 % en produit presque pur.

Il ne saurait y avoir de doute sur l'identité de cet ester puisque son point d'ébullition correspond à celui donné par KÖTZ et STALMANN (1) qui le préparaient à partir du malonate d'éthyle sodé et des esters benzylidènemalonique ou α .éthoxybenzylmalonique ; il diffère nettement de celui de l'ester benzylidène-malonique [185°-186° sous 17-18 mm. selon STAUDINGER (2)]. Les combustions que nous en avons effectuées, ainsi que la saponification, qui nous a donné l'acide β .phénylglutarique, confirment d'ailleurs sa composition.

Combustion : substance : 0 gr. 4063 ; CO^2 : 0 gr. 9117 ; OH^2 : 0 gr. 2495 ; trouvé : C % 61,19 et H % 6,87 ; calculé pour $\text{C}^{21}\text{H}^{28}\text{O}^8$: C % 61,76 et H % 6,86.

Nous avons essayé d'améliorer le rendement de cette réaction tant par des chauffages de plus longues durées que par l'emploi de tubes scellés chauffés à 100°. Dans le premier cas, ce rendement de 40 % semble être un maximum et, dans le second, nous n'avons jamais dépassé 14 %, vraisemblablement à cause d'une réaction secondaire puisque les tubes présentaient une très forte surpression à l'ouverture.

La saponification de cet ester par la potasse alcoo-

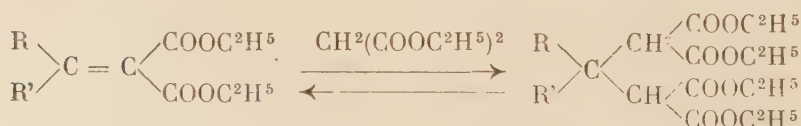
(1) *J. prakt. chem.*, 1903 (2), 68, 162.

(2) *Ann.*, 1905, 341, 110.

lique ne nous a donné que de mauvais résultats ; le rendement en acide pur n'excédait pas 30 %. Les conditions furent un peu meilleures en utilisant l'acide bromhydrique concentré étendu de son volume d'acide acétique ; mais l'emploi de l'acide bromhydrique seul est le procédé de choix. Du gaz carbonique se dégagait dès le début de l'ébullition et celle-ci était maintenue du rant vingt-quatre heures

Dans ces conditions, 5 gr. 20 d'ester nous ont donné 1 gr. 80 d'acide pur, fondant instantanément au bloc Maquenne à 140°-140°,5, soit avec un rendement de 70 %.

Ainsi donc, tandis qu'AVERY et Rosa BOUTON parvenaient à un diacide à fonction éthylnique, nous arrivions à un acide glutarique. L'explication en est fort simple. Cette anomalie est due à ce que la condensation de l'ester malonique avec les esters éthylniques peut être considérée comme réversible dans certains cas :



Nous avons pu, en effet, décomposer par simple action de la chaleur l'ester β .phényl. α . α' .dicarboxyglutarique que nous préparions à partir de l'ester malonique sodé et du chlorure de benzylidène.

Sous une pression de 10 à 15 mm., la distillation du β .phényl. α . α' .dicarboxyglutarate d'éthyle *pur* s'effectue sans décomposition appréciable, à point fixe. Mais

il n'en va plus de même si l'on ajoute des impuretés à l'ester. Déjà, lors de la distillation du produit brut venant de la condensation, une décomposition notable se fait remarquer si le mélange est acide, décomposition se traduisant par l'apparition d'ester benzylidene-malonique (c'est ce qu'observèrent AVERY et Rosa BOUTON). La distillation en présence d'une impureté plus énergique, telle qu'une trace de chlorure de zinc, entraîne alors la décomposition totale de l'ester β .phényl. α . α' .dicarboxyglutarique. Vingt-trois grammes de ce produit ayant été distillés dans ces dernières conditions, sous une pression de 12 mm., se sont intégralement transformés en malonate d'éthyle, pesant 6 gr. après soigneuse rectification, d'une part, et en benzylidènemalonate d'éthyle, pesant 10 gr. 50 après rectification, d'autre part.

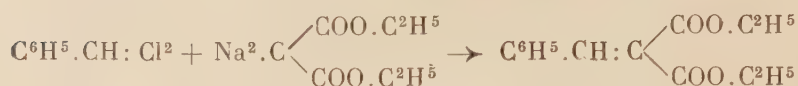
La saponification de ce benzylidènemalonate d'éthyle, par la potasse alcoolique, nous a donné un acide fondant à 205°-205°5 avec décomposition, au bloc Maquenne. CLAISEN et CRISMER indiquent 195°-196° (1) et STUART 193° (2) mais le titrage de l'acide que nous avons obtenu, correspondant à un poids moléculaire de 193 ($C^{10}H^9O^4 = 193$), ne laisse aucun doute sur la constitution de cet acide.

La condensation d'un carbure *gem*-dihalogéné avec le malonate d'éthyle sodé, telle que la réalisaient AVERY et R. BOUTON pouvait faire croire à la forma-

(1) *Ann.*, 1883, **218**, 136.

(2) *J. Chem. Soc.*, 1883, **43**, 405.

tion de malonate d'éthyle disodé engendrant l'ester benzylidènemalonique :



La décomposition de l'ester β . phényl. α . α' . dicarboxyglutarique, par la chaleur, nous permet d'affirmer que le benzylidènemalonate d'éthyle ne prend pas naissance lors de la condensation entre le chlorure de benzylidène et le malonate d'éthyle sodé, condensation qui conduit normalement au dérivé glutarique prévu.

CHAPITRE IV

Essais en vue de la préparation de l'acide β,β .diphénylglutarique.

Parmi les réactions susceptibles de conduire à la synthèse de l'acide β,β .diphénylglutarique, nous avons utilisé, comme il a déjà été indiqué, les deux suivantes : la première fait intervenir le chlorure de benzophénone et un ester malonique sodé ; la deuxième consiste à additionner une molécule d'ester malonique à la molécule du β,β .diphénylacrylate d'éthyle.

I. — Condensation du chlorure de benzophénone avec des esters maloniques.

On pouvait prévoir comme possible d'isoler tout d'abord un ester β,β .diphényl. α,α' .dicarboxyglutarique facile à convertir en acide β,β .diphénylglutarique. A vrai dire, ce résultat n'a pas été atteint, la réaction s'étant orientée de façon anormale vers une fin rappelant étroitement celle qui a été signalée au précédent chapitre pour la condensation étudiée par AVERY et ROSA BOUTON.

*1^o Condensation du chlorure de benzophénone
avec le malonate de méthyle.*

Dans un ballon bien sec, surmonté d'un réfrigérant à reflux muni d'un tube à chlorure de calcium, nous avons d'abord préparé de l'éthylate de sodium au moyen de :

Alcool absolu	30 cm ³
Sodium.....	1 gr. 90

Dans cette solution, encore chaude, nous avons introduit, en agitant :

Malonate de méthyle récemment distillé	12 gr.
---	--------

La solution se troubla légèrement ; après quelques minutes nous avons ajouté lentement, en agitant et refroidissant de façon à maintenir la température au-dessous de 50° :

Chlorure de benzophénone à 90 %	12 gr.
---------------------------------	--------

(Si l'on ne prend pas soin de refroidir, la réaction est très vive et l'échauffement porte le mélange à l'ébullition). Lorsque la température fut stabilisée nous avons chauffé et maintenu l'ébullition pendant une heure.

Le contenu du ballon, à ce moment, présentait un aspect crémeux dû à un abondant précipité de chlorure de sodium en suspension dans un liquide jaune.

Après refroidissement, le tout fut additionné de 50 cm³ d'acide chlorhydrique au dixième, afin de

détruire le composé sodé pouvant subsister. La couche huileuse rassemblée au fond de l'ampoule à décanter fut recueillie et la solution acide lavée deux fois avec 30 et 40 cm³ d'éther. Ces trois fractions séchées sur sulfate de sodium anhydre, furent réunies, puis concentrées. L'huile jaune ainsi obtenue et que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser fut, en conséquence, distillée dans le vide.

Sous une pression de 2 à 3 mm., de 175° à 200° environ, sans point fixe, nous avons recueilli une huile épaisse, jaune, cristallisant aussitôt, et pesant 5 gr. Nous l'avons purifiée soit par dissolution dans l'éther et addition d'éther de pétrole (Eb. 40°-60°) soit, de préférence, par dissolution dans 15 cm³ d'alcool à 95° bouillant et refroidissement lent. Nous avons obtenu de fines aiguilles incolores, soyeuses, pesant 4 gr., soit un rendement de 30 % en produit pur. Leur point de fusion instantanée, au bloc Maquenne, est de 76°5. En recristallisant dans l'éther, ces cristaux entraînent du solvant qui abaisse le point de fusion et dont on les débarrasse par un séjour prolongé dans le vide.

La purification de cet ester peut également s'effectuer par nouvelle distillation dans le vide ; il bout à 180° 180°5 sous une pression de 5 mm., sans décomposition, et cristallise aussitôt dans la tubulure latérale du ballon.

L'analyse nous a montré que ce produit n'était pas le β,β .diphényl α,α' .dicarboxyglutarate de méthyle

que nous supposions avoir obtenu mais le diphenyl-méthylènemalonate de méthyle.

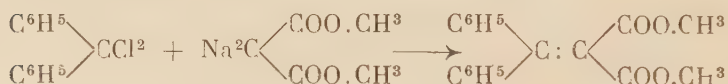
ANALYSE :

a) *Poids moléculaire déterminé par saponification :*

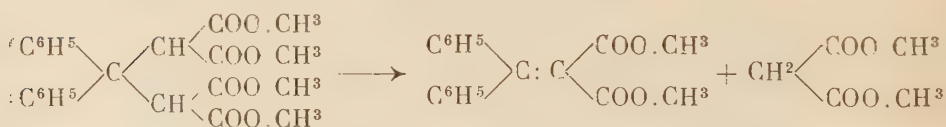
Substance : 0 gr. 6322, KOH N : 4 cm³ 25, soit P. M. 297 ; calculé pour C¹⁸H¹⁶O⁴ : 296.

b) *Combustion :* Substance : 0 gr. 2470. CO² : 0 gr. 5622, OH² : 0 gr. 1286, soit trouvé : C % 73,11 et H % 5,83 ; calculé pour C¹⁸H¹⁶O⁴ : C % 72,94 et H % 5,45.

La formation de ce composé semble devoir être expliquée soit par une condensation équimoléculaire entre le chlorure de benzophénone et le malonate de méthyle disodé :



soit, plus probablement, par une décomposition lors de la distillation du β.β.diphényl.α.α'.dicarboxy-glutarate de méthyle prenant naissance primitivement du fait de la condensation :



Cette dernière hypothèse se fonde, en effet, sur l'analogie déjà mentionnée avec les résultats obtenus par AVERY et ROSA BOUTON au départ du chlorure de benzylidène et du malonate d'éthyle sodé.

Il faut cependant mentionner que le produit huileux

de la condensation, isolé à l'état brut, puis soumis à l'hydrolyse par l'eau de baryte avant toute distillation fournit comme résultat de sa saponification de l'acide diphénylméthylènemalonique.

En effet, cette huile brute, mise à bouillir pendant trois heures avec une solution hydro-alcoolique de baryte, nous a donné un acide très légèrement impur et fondant avec décomposition à 218°, même lorsqu'il était intimement mélangé à de l'acide diphénylméthylènemalonique pur fondant à 224°.

Il s'ensuivrait donc que l'ester diphénylméthylènemalonique que l'on caractérise ainsi existe bien préformé dans le produit immédiat de la condensation du chlorure de benzophénone avec le malonate de méthyle sodé.

Mais nous verrons plus loin que, dans des cas voisins, le résultat de la saponification dépend de l'activité du réactif hydrolysant. C'est ainsi que le $\beta.\beta.$ diphénylène. $\alpha.\alpha'$.dicarboxyglutarate d'éthyle, hydrolysé par la baryte hydro-alcoolique, à chaud, fournit l'acide correspondant, tandis que la potasse, en solution alcoolique froide, suffit à provoquer la scission de la molécule, avec production d'acide diphénylèneméthylènemalonique.

2° Condensation du chlorure de benzophénone avec le malonate d'éthyle.

Nous avons procédé à d'assez nombreux essais avec le malonate d'éthyle, mais il nous fallait opérer à une

température n'excédant pas 45°-50°, et, encore, nous avons souvent obtenu des produits goudronneux. Il est apparu préférable de laisser la réaction s'effectuer d'elle-même, à la température du laboratoire, pendant deux ou trois mois. Le traitement ultérieur restait le même qu'avec le malonate de méthyle, mais la distillation sous une pression de 2 à 3 mm. n'avait lieu qu'entre 200° et 250° et avec une forte décomposition.

Le produit obtenu de cette manière, avec des rendements n'excédant pas 15 %, était le diphénylméthylènemalonate d'éthyle. Il cristallise dans l'éther en gros cristaux incolores. P. F. instantanée au bloc Maquenne : 73° ; de même que l'ester méthylique et que l'acide diphénylméthylènemalonique, il ne décolore pas la solution chloroformique de brome ni le permanganate de potassium en solution alcaline.

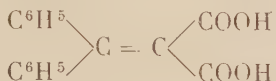
Sa constitution ne peut pourtant pas prêter à équivoque puisque, par saponification, il nous a donné l'acide diphénylméthylènemalonique, mais, surtout par suite des résultats d'analyse.

ANALYSE :

a) *Détermination du poids moléculaire par saponification* : substance : 0 gr. 5182, KOH N : 3 cm³ 15, soit, P. M. trouvé : 329 ; calculé pour C²⁰H²⁰O⁴ : 324.

Combustion : substance : 0 gr. 3314 ; CO² : 0 gr. 8926, OH² : 0 gr. 1830 ; trouvé C % 73,45 et H % 6,18 ; calculé pour C²⁰H²⁰O⁴ : C % 74,04 et H % 6,22.

3^o Préparation
de l'acide diphénylméthylènemalonique.



Nous avons saponifié presque instantanément l'un et l'autre des deux esters obtenus plus haut en versant une solution alcoolique chaude de 5 gr. d'ester dans la soude alcoolique obtenue en dissolvant 2 gr. de sodium dans 25 cm³ d'alcool à 95°. Il suffit de chauffer très légèrement pour amorcer la réaction et le contenu du ballon se prend très rapidement en une masse blanche. Après quelques instants de chauffage au bain-marie, nous avons essoré le précipité qui fut lavé à l'alcool absolu chaud et séché.

Ce sel de sodium pèse 5 gr. Nous l'avons dissous dans 25 cm³ d'eau, et l'acide fut libéré, sous forme d'un volumineux précipité, en fines aiguilles blanches, par acidification jusqu'à virage au rouge Congo.

L'acide diphénylméthylènemalonique est soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, très peu soluble dans l'eau et le benzène même bouillant. Son point de fusion instantanée est de 224° avec décomposition. De même que ses esters, il ne décolore pas la solution chloroformique de brôme.

ANALYSE :

a) Détermination du poids moléculaire par titrage :
substance : 0 gr. 1202 ; NaOH N/10 : 8 cm³ 95 soit
P. M. trouvé : 268,6 ; calculé pour C¹⁶H¹²O⁴ : 268.

Combustion : substance : 0 gr. 2445 ; CO² : 0 gr. 6403, OH² : 0 gr. 1209 ; trouvé C % 71,41 et H % 4,62 ; calculé pour C¹⁶H¹²O⁴ : C % 71,62 et H % 4,51.

4^o Préparation de l'acide β.β.diphénylacrylique.

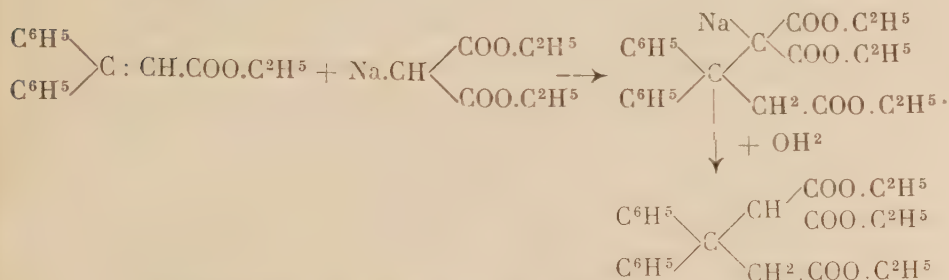


Partant de quelques décigrammes d'acide diphénylméthylènemalonique, que nous avons chauffés au bain d'alliage à 225°, nous avons obtenu, avec dégagement de gaz carbonique, un liquide incolore, cristallisant par refroidissement. Mis en solution alcaline, puis précipité par acidification, cet acide fut purifié par recristallisation dans le benzène bouillant. Il nous a donné de fins cristaux blancs, formant des oursins fondant à 161°5-162°, même lorsqu'ils étaient intimement mélangés à de l'acide préparé d'autre façon. La constitution de l'acide obtenu par condensation du chlorure de benzophénone avec les esters maloniques sodés est donc démontrée par cette formation d'acide β.β.diphénylacrylique.

II. — Préparation du β.β.diphénylhydracrylate d'éthyle.

D'après ce que nous avons déjà mentionné, le deuxième procédé qui nous a semblé le plus susceptible de nous conduire à l'acide β.β.diphénylglutarique consistait à condenser un ester malonique avec le

diphénylacrylate d'éthyle ; la réaction, si elle se produisait, devait être représentée par l'équation suivante :



Il nous était, par conséquent, nécessaire de posséder le β.β.diphénylacrylate d'éthyle. Il ne pouvait être question, en raison des faibles rendements obtenus en faisant réagir le chlorure de benzophénone sur les esters maloniques, d'utiliser ce mode de travail pour arriver à l'acide β.β.diphénylacrylique dont nous avons besoin.

Cette matière première nous sembla plus facilement abordable par la série suivante de réactions : transformation de la benzophénone en β.β.diphényllhydra-crylate d'éthyle (C⁶H⁵)².COH.CH².COO C²H⁵, puis dés-hydratation de cet ester qui devait procurer par cette voie, en somme assez courte, le β.β.diphénylacrylate d'éthyle cherché.

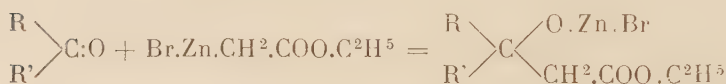
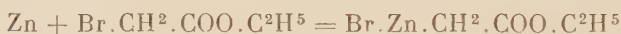
L'action du zinc ou du magnésium sur les esters d'acides gras halogénés donne naissance à des composés organo-zinciques ou organo-magnésiens qui réagissent sur les cétones ou les aldéhydes, et REFORMATSKY (1) a montré qu'on parvient ainsi aux esters.

(1) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1887, 20, 1210.

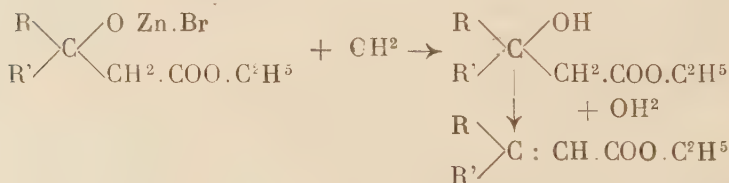
des β .oxyacides qui, par élimination d'eau, engendrent des esters α . β .non saturés.

Cette méthode a pris une grande importance dès qu'elle fut appliquée aux cétones aromatiques qui se condensent assez difficilement par les autres procédés ; elle permet, en effet, de préparer avec facilité un grand nombre d'acides cinnamiques β .substitués dont l'obtention était fort délicate auparavant.

Elle est basée sur le fait que les esters d'acides gras halogénés peuvent former avec le zinc des dérivés organométalliques qui se fixent ensuite sur les groupements $C = O$:



Les produits d'addition qui se forment ainsi sont très altérables ; l'eau les transforme en esters des β .oxyacides dont la déshydratation est d'ordinaire assez facile puisque la distillation dans le vide suffit le plus souvent et donne directement les esters non saturés :



J. A. NIEUWLANDS et S. F. DALY (1) ont trouvé que les esters chlorés, en présence du zinc, ne réagissent

(1) *J. Amer. Chem. Soc.*, 1931, 53, 1842.

sur les cétones et, également, sur les aldéhydes, que si l'on ajoute du cuivre ou de l'oxyde de cuivre à la réaction. L'action catalytique du cuivre semblerait devoir être rapportée à la formation d'une combinaison du cuivre avec l'aldéhyde ou la cétone, combinaison qui réagirait sur le composé organozincique chloré dérivant de l'ester d'acide gras.

A. R. KON et K. S. NARGUND (1) ont pourtant préparé de nombreux hydroxyesters en employant le chloracétate d'éthyle, sans que l'addition de poudre de cuivre soit nécessaire, mais, contrairement à NIEUWLANDS et DALY, ils n'ont obtenu aucun produit de condensation à partir de l'acétophénone, avec ou sans addition de poudre de cuivre.

La p.méthylacétophénone, la p.méthoxyacétophénone, la propiophénone, la butyrophénone, la n.valérophénone et l'isovalérophénone, la caprophénone, et d'autres encore, conduisent par ce procédé aux acides cinnamiques supérieurs correspondants (2).

Enfin, RUPE et BUSOLT (3), ayant recours à l'ester bromacétique et opérant en présence du zinc seul, obtenaient, à partir de la benzophénone, l'ester $\beta.\beta.$ diphenylhydracrylique. Déshydraté par chauffage à 140°-150° avec l'acide formique (4), ce composé donnait l'ester acrylique correspondant (qui ne semble pas avoir été

(1) *J. Chem. Soc.*, 1932, 135, 2461.

(2) SCHROETER, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1907, 40, 1589; *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1908, 41, 5; DARZENS, *C. R.*, 1907, 144, 329; TIFFENEAU, *C. R.*, 1904, 138, 986.

(3) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1907, 40, 4538.

(4) RUPE, *Ann.*, 1913, 395, 142.

isolé et qui aurait été saponifié directement à l'état brut) ; l'acide β,β .diphénylhydracrylique lui-même peut être déshydraté par ébullition avec l'anhydride acétique et l'acétate de sodium (1).

Le mode opératoire que nous avons suivi étant légèrement différent de celui indiqué par RUPE et BUSOLT, nous allons le décrire en détail.

1° Préparation du β,β .diphénylhydracrylate d'éthyle.

Mode opératoire. — L'appareil comprend un ballon de 250 cm³ muni d'une ampoule à brôme et d'un réfrigérant à reflux terminé par un tube à chlorure de calcium ; le tout doit être soigneusement desséché.

Après avoir introduit dans le ballon 8 gr. de zinc en tournure fine, puis fixé le réfrigérant, nous avons ajouté quelques centimètres cubes du mélange suivant :

Benzophénone pure, anhydre.....	18 gr. 20
Bromacétate d'éthyle rectifié.....	20 gr.
Benzène séché sur sodium	90 cm ³

Pour amorcer la réaction on chauffe à la flamme de façon à provoquer l'ébullition du liquide déjà versé. Bientôt, celle-ci se continue d'elle-même, sans qu'il soit nécessaire de chauffer. Nous n'avons jamais remarqué, contrairement à RUPE et BUSOLT, que la réaction devienne si énergique qu'il soit utile de la modérer par refroidissement du ballon au moyen

(1) RUPE, BUSOLT, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1907, 40, 4539 ; DE FAZI, *Atti della R. Acc. dei Lincei* (5), 24, I, 731 ; *Gazz. Chim. Italiana*, 1915, 45, II, 2.

d'eau glacée. Par contre, l'amorçage sur une petite fraction seulement de la solution, est indispensable, sans quoi la condensation ne s'effectue point quelle que soit la durée du chauffage. Une fois l'amorçage réalisé, nous avons ajouté le reste de la solution, tout en maintenant un léger chauffage, avec une vitesse suffisante pour que l'ébullition reste assez active.

Quand l'addition a été terminée nous avons fait bouillir le mélange de réaction pendant une heure et demie ; le contenu du ballon formait, alors, une masse grisâtre, visqueuse, surmontée d'une partie liquide peu colorée.

Après refroidissement, cette masse est versée sur la glace pilée ; la décomposition du composé zincique formé donne lieu à la production d'hydroxyde de zinc que l'on dissout par addition d'un mélange de 26 cm³ d'acide sulfurique et de 100 gr. de glace. Nous avons agité jusqu'à limpidité, puis décanté la couche benzénique brune surnageante ; la solution aqueuse était ensuite soumise à deux extractions avec, chaque fois, 100 cm³ de benzène.

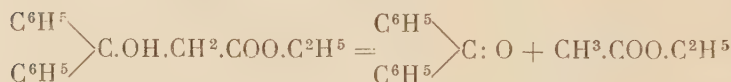
Ces solutions benzéniques réunies ont été lavées avec une solution diluée de sulfate d'ammonium qui s'empare des petites quantités de sels de zinc qu'elles peuvent retenir et, après séchage sur du sulfate de sodium anhydre, nous les avons concentrées par distillation du benzène au bain-marie, en nous aidant du vide vers la fin.

Le produit ainsi obtenu se transforme très rapidement en une masse solide, cristallisée, jaune clair,

pesant 32 gr., que nous avons purifiée par dissolution dans 50 cm³ d'alcool à 95° bouillant et refroidissement dans la glace.

Il se dépose alors 18 gr. de β.β.diphénylhydracrylate d'éthyle, en fines aiguilles incolores, feutrées, fondant au bloc Maquenne à 75°-77°. Le rendement en produit brut était de 66 %.

RUPE et BUSOLT signalent que cet ester distille sans décomposition à la pression ordinaire. Lorsque nous avons employé cette distillation comme moyen de purification, nous avons observé que le produit se décompose vers 200° ; et nous avons pu recueillir, comme résultats de cette décomposition, d'une part, de l'acétate d'éthyle, d'autre part, de la benzophénone distillant à 303°, le tout en quantités théoriques. Ce résultat semble provenir d'une dissociation complète du diphénylhydracrylate d'éthyle :



Par contre, la distillation dans le vide est un excellent procédé de purification. L'ester bout à 205°-206° sous une pression de 15 mm. et cristallise aussitôt distillé. En faisant cristalliser cet ester dans de l'alcool à 95° bouillant, nous avons préparé de la sorte un produit tout à fait pur, fondant à 87°.

2° Préparation de l'acide β.β.diphénylhydracrylique.

La saponification de l'ester par la potasse à 25 %, en solution dans l'alcool méthylique, et à l'ébullition

pendant vingt-quatre heures, comme l'indiquent RUPE et BUSOLT, nous a bien donné l'acide $\beta.\beta.$ diphénylhydracrylique, mais avec un rendement de 70 % seulement ; le produit que nous avons obtenu fondait instantanément à 234°-235° au lieu de 212°, chiffre indiqué par ces savants.

3° Préparation du $\beta.\beta.$ diphénylacrylate d'éthyle.

Nous avons essayé de déshydrater cet acide par chauffage avec un mélange d'anhydride acétique et d'acétate de sodium ; le rendement n'a jamais excédé 25 % en acide $\beta.\beta.$ diphénylacrylique. L'emploi de déshydratants plus énergiques, tels que l'anhydride phosphorique dans la pyridine bouillante, s'est même révélé sans action.

Comme nous allons le voir, la déshydratation de l'ester $\beta.\beta.$ diphénylhydracrylique, suivie de la saponification de l'ester $\beta.\beta.$ diphénylacrylique obtenu, est tellement simple que la déshydratation directe de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylhydracrylique n'a pas d'intérêt pratique.

Nous avons opéré dans un ballon de Claisen de 100 cm³, disposé pour distiller ensuite dans le vide. Après y avoir introduit :

$\beta.\beta.$ diphénylhydracrylate d'éthyle pur	20 gr.
Ponce sulfurique fine, environ	0 gr. 5

nous avons chauffé au bain d'alliage à 150°. L'ester a fondu et, peu après, s'amorçait une vive réaction accompagnée de dégagement de vapeur d'eau se con-

densant sur les parois. Nous avons éliminé cette eau, au fur et à mesure de sa formation, en faisant un vide réduit dans l'appareil. Après une vingtaine de minutes, la réaction était terminée et nous avons alors distillé dans le vide le liquide incolore résultant de la déshydratation de l'ester.

Nous avons obtenu ainsi une huile jaune pâle, ne cristallisant pas, pesant 17 gr. 85 et distillant à 190°-192° sous 12 mm.

L'emploi de l'acide β .naphtalènesulfonique comme déshydratant, nous a donné des résultats également satisfaisants, mais un rendement légèrement moindre par suite de la formation d'un peu de goudron.

Pour purifier le β . β .diphénylacrylate d'éthyle brut, obtenu au moyen de la ponce sulfurique, nous avons lavé sa solution étherée avec une solution diluée de carbonate de sodium, puis, après séchage et distillation de l'éther, procédé à sa rectification sous une pression de 11 mm., ce qui nous a donné 13 gr. 40 d'une huile jaune très pâle, bouillant à 190°5-191°5 ; le rendement en produit pur est de 72 %.

ANALYSE :

a) *Cryoscopie dans le benzène* : substance, 2 gr. 9600 ; benzène, 22 gr. 5780, $\Delta = 2^{\circ},70$ soit P. M. trouvé, 238 ; calculé pour $C^{17}H^{16}O^2$, 252.

b) *Combustion* : substance, 0 gr. 2969. CO^2 , 0 gr. 8801, OH^2 , 0 gr. 1700 ; trouvé C % 80,84, H % 6,40 ; calculé pour $C^{17}H^{16}O^2$. C% 80,91, H % 6,41.

4^o *Préparation de l'acide β,β .diphénylacrylique.*

A une solution de 4 gr. d'ester dans 30 cm³ d'alcool à 95^o nous avons ajouté une solution chaude de 2 gr. de potasse dans 20 cm³ d'alcool à 95^o ; puis nous avons chauffé quinze minutes à l'ébullition, après quoi nous avons ajouté 100 cm³ d'eau puis neutralisé la potasse en excès avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le léger précipité d'acide alors formé ayant été redissous au moyen d'une solution concentrée de carbonate de sodium, nous avons chassé l'alcool par concentration au bain-marie. Après refroidissement de la solution, l'addition d'acide chlorhydrique à 50 % nous a donné un abondant précipité d'acide β,β .diphénylacrylique qui, recristallisé dans le benzène bouillant, fondait au bloc Maquenne à 162^o.

Le rendement de cette saponification dépassant 90 %, cette méthode de préparation nous conduit donc de la benzophénone initiale à l'acide β,β .diphénylacrylique avec un rendement de 45 %, dans des conditions excellentes de rapidité et par une suite d'opérations relativement simples. C'est certainement le procédé de choix pour parvenir à cet acide ou à son ester ; nous en ferons plus loin une autre application encore plus avantageuse.

III. — Essais de préparation de l'acide
 β . β .diphénylglutarique à partir
du β . β .diphénylacrylate d'éthyle
et du malonate d'éthyle.

De nombreux composés non saturés donnent lieu à des réactions de condensation avec l'ester malonique, en présence d'éthylate de sodium. Ce mode de préparation constitue une méthode très fertile d'introduction de restes carboxylés dans des chaînes fort diverses, puisque les produits éthyléniques employés doivent théoriquement satisfaire à la seule condition de posséder un reste carbonyle $C = O$ voisin de la double liaison, sauf, toutefois, dans le cas de l'ester benzyldènepropionique (1).

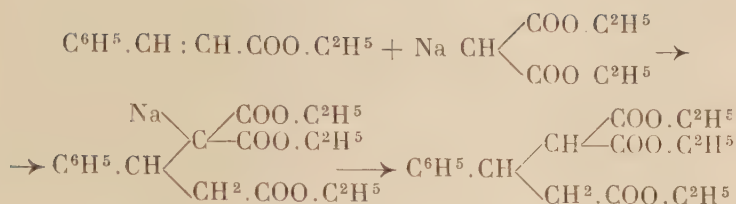
C'est ainsi que VORLANDER (2) a condensé la benzyldènecétone avec le malonate d'éthyle sodé, la condensation étant, dans ce cas, suivie d'une cyclisation qui donnait naissance à l'ester phényldihydrorésorcylique.

Des acides mono ou polybasiques, pris sous la forme de leurs esters, ont été traités de cette manière. MICHAEL (3), en particulier, a pu préparer ainsi l'acide β .phénylglutarique à partir du β .phénylacrylate d'éthyle, ou ester cinnamique.

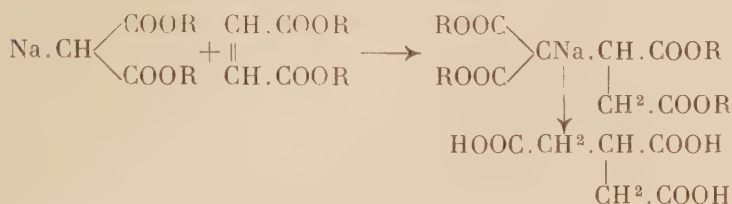
(1) VORLANDER, STRUNCK, *Ann.*, 1906, **345**, 233.

(2) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1894, **27**, 2054.

(3) *Amer. Chem. J.*, 1887, **9**, 115 ; *J. prakt. Chem.*, 1887 (2), **35**, 352.



Il y a également addition avec les acides bibasiques non saturés : l'acide tricarballic provient de l'action de l'ester malonique sodé sur l'ester fumarique (1) :



Les conditions de travail sont très simples : le chauffage à l'ébullition de la solution alcoolique des réagissants donne directement le produit de condensation sodé, d'où on libère ensuite, par l'eau acidifiée, le produit cherché. Parfois, cette condensation peut-être réalisée dans l'éther anhydre ou dans le benzène à froid.

Nous nous sommes adressé en tout premier lieu au $\beta.\beta.$ diphénylacrylate d'éthyle que nous préparions facilement à partir de l'ester $\beta.\beta.$ diphénylhydracrylique, ainsi que nous venons de le voir. Mais aucune condensation ne s'est produite, dans l'alcool absolu ou dans le benzène, à froid ou à chaud, et même

(1) AUWERS, KÖBNER, MEYENBURG, *Ber. deutsch. chem. Ges.*, 1891, 24, 2887 ; RUHEMANN, BROWNING, *J. Chem. Soc.*, 1898, 73, 727.

après plus d'une heure de chauffage en tube scellé, à 150°, et nous avons récupéré intégralement, dans chaque expérience, les produits mis en réaction.

Ayant alors employé le diphenylméthylènemalonate d'éthyle provenant de la condensation du chlorure de benzophénone et du malonate d'éthyle sodé, que nous avons fait réagir avec du malonate d'éthyle sodé, dans l'alcool absolu, à froid et à chaud, nous n'avons obtenu aucun produit de condensation et l'ester initial ne fut pas altéré.

Il nous fut donc impossible d'atteindre l'un des buts que nous nous étions fixés, puisque la condensation du malonate d'éthyle sodé avec le chlorure de benzophénone, d'une part, le $\beta.\beta.$ diphénylacrylate d'éthyle, d'autre part, ne nous a pas permis de préparer l'acide $\beta.\beta.$ diphénylglutarique.

Ce travail était achevé lorsque nous avons appris que PHALNIKAR et NARGUND (1) auraient préparé l'acide $\beta.\beta.$ diphénylglutarique. La condensation du chlorure de benzophénone avec le malonate d'éthyle sodé, en milieu benzénique, leur aurait permis de préparer le $\beta.\beta.$ diphényl $\alpha.\alpha'$ dicarboxyglutarate d'éthyle, en ayant recours à l'emploi de tubes scellés et d'un chauffage prolongé à 100°. Ils n'auraient pas, toutefois, isolé le tétraester ainsi obtenu, ni purifié l'acide $\beta.\beta.$ diphényl $\alpha.\alpha'$ dicarboxyglutarique qu'il donne par saponification. La décomposition, par la chaleur, de ce dernier produit, donnerait l'acide $\beta.\beta.$ diphénylglutarique fondant à 162°-163°.

(1) *Journ. Univ. Bombay*, 1936, 5, 105-108.

Ces préparations suscitent quelques remarques. Tout d'abord, nous avons reproduit ces essais et nous n'avons obtenu que de très faibles quantités de produit acide, impur, qui n'était pas l'acide $\beta.\beta.$ diphénylglutarique mais l'acide $\beta.\beta.$ diphénylacrylique comme nous l'a montré un point de fusion mélangé (P. F. de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylacrylique : 162° .)

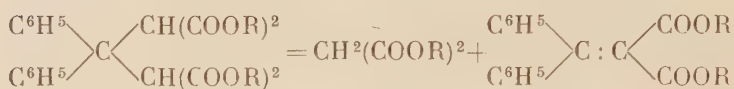
Or, l'acide $\beta.\beta.$ diphénylacrylique est le terme final de la décarboxylation de l'acide diphénylméthylène-malonique que nous avons obtenu, comme PHALNIKAR et NARGUND, à partir du chlorure de benzophénone et du malonate d'éthyle sodé.

D'autre part, ces auteurs n'ont pu préparer l'anhydride $\beta.\beta.$ diphénylglutarique, alors que nous avons obtenu sans peine, ainsi que nous allons le voir, l'anhydride $\beta.\beta.$ diphénylèneglutarique.

Il résulte des faits précédemment exposés que l'acide $\beta.\beta.$ diphénylglutarique que nous cherchions à produire n'a pu être atteint, ni en passant par le $\beta.\beta.$ diphényl. $\alpha.\alpha'$.dicarboxyglutarate d'éthyle (ou de méthyle) qui aurait dû résulter de l'action du chlorure de benzophénone sur le malonate d'éthyle (ou de méthyle) sodé, ni en passant par le $\beta.\beta.$ diphényl. $\alpha.$ carboxyglutarate d'éthyle que nous pensions pouvoir préparer par addition des éléments de la molécule de malonate d'éthyle à celle du $\beta.\beta.$ diphénylacrylate d'éthyle.

Le premier échec semble dû à ce que l'ester dicarboxyglutarique $\beta.\beta.$ diphénylé, formé primitivement, se scinde, au cours de la distillation, sous des in-

fluences mal connues, en une molécule d'ester malonique et une molécule d'ester diphénylméthylénemalonique :

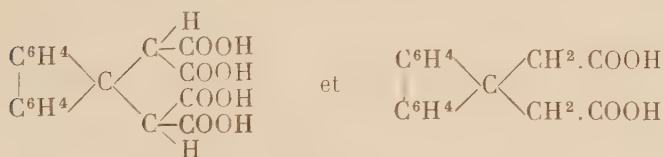


Quant au second échec, on peut le rapporter au pouvoir d'addition restreint que possède la liaison éthylénique du $\beta.\beta.$ diphénylacrylate d'éthyle, en raison de la présence de deux radicaux C^6H^5 fixés à l'un des atomes de carbone de la liaison $\text{C} = \text{C}$.

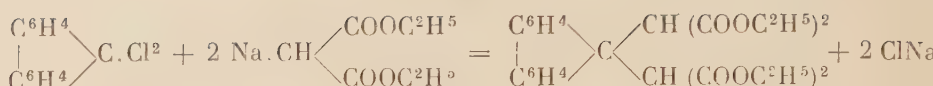
CHAPITRE V

Préparation et propriétés de l'acide β,β .diphénylèneglutarique.

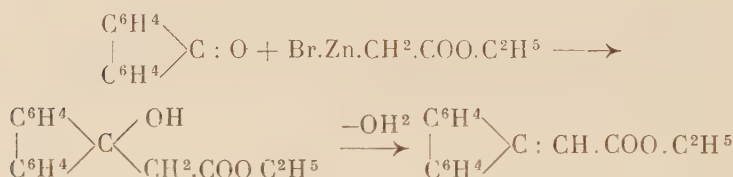
Nous avons indiqué, au précédent chapitre, que nous avons échoué dans nos tentatives de préparation synthétique de l'acide β,β .diphénylglutarique. Il s'est trouvé que les deux modes de travail que nous avons utilisés dans ce but nous ont conduit à un plein succès dans nos essais en vue de la préparation de l'acide β,β .diphénylène. α,α' .dicarboxyglutarique et de l'acide β,β .diphénylèneglutarique :



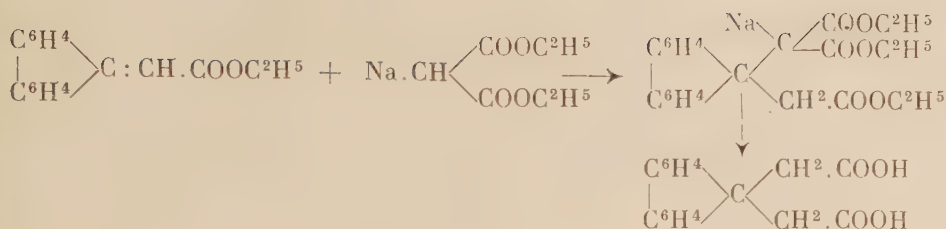
La réaction du chlorure de fluorénone sur les malonates de méthyle et d'éthyle fournit, sans difficulté, sinon avec un très bon rendement, les esters méthylque et éthylique de l'acide β,β .diphénylène. α,α' .dicarboxyglutarique :



D'autre part, la fluorénone, condensée suivant la méthode de REFORMATSKY, avec le bromacétate d'éthyle en présence de zinc, se transforme en $\beta.\beta.$ diphénylènehydracrylate d'éthyle. Cet ester se déshydrate facilement, dans des conditions appropriées, et se convertit alors en donnant naissance au $\beta.\beta.$ diphénylèneacrylate d'éthyle (ou fluorénylidèneacétate d'éthyle). Ces transformations successives, qu'on peut représenter brièvement par la suite :



ont pour résultat la production d'un éther-sel $\alpha.\beta.$ éthylénique, susceptible de se prêter à la condensation par addition avec une molécule de malonate d'éthyle sodé. Cette réaction s'effectue aisément et permet l'accès vers l'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique. Comme l'indique le schéma suivant son produit n'est autre que le $\beta.\beta.$ diphénylène- $\alpha.$ carboxyglutarate d'éthyle ; après saponification on isole l'acide tribasique correspondant qui perd une molécule de gaz carbonique, à chaud, en se convertissant en acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique.



I. — Condensations du chlorure de fluorénone avec les esters maloniques sodés

1^o Emploi du malonate de méthyle en présence de l'alcool éthylique.

En réagissant sur le malonate de *méthyle* sodé, en présence d'un grand excès d'alcool *éthylique* absolu, le chlorure de fluorénone conduit directement à un ester glutarique dicarboxylé qui n'est pas l'ester *méthylique*, mais l'ester *éthylique* ; ce dernier doit sa formation à une substitution de radicaux *éthyliques* aux radicaux *méthyliques* primitifs.

Mode opératoire. — La condensation est réalisée dans les conditions ordinaires ; nous avons eu soin d'employer un large excès de malonate de méthyle (au moins le double de la quantité théorique) ainsi que d'alcool *éthylique* absolu.

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux muni d'un tube à chlorure de calcium, nous avons préparé le malonate sodé au moyen de :

Alcool éthylique absolu	75 cm ³
Sodium	1 gr. 90
Malonate de méthyle récemment rectifié .	12 gr.

puis, au mélange encore chaud, nous avons ajouté :

Chlorure de fluorènone pulvérisé 6 gr.

Dans le cas présent, la réaction ne s'amorce pas spontanément et il ne se produit aucune élévation de température ; il est donc indispensable de chauffer à l'ébullition pendant trois heures. Le contenu du ballon se trouble et devient ocre clair.

Après refroidissement, nous avons acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué, ce qui entraîne la formation, au sein d'un liquide jaune, d'un abondant précipité blanc de chlorure de sodium. Nous avons ensuite ajouté du carbonate de sodium pulvérisé et puis agité jusqu'à neutralité. Le tout fut alors essoré et le précipité de chlorure de sodium lavé avec de l'éther que nous avons joint à la partie alcoolique. Nous avons chassé les solvants au bain-marie, lavé le produit obtenu au moyen de 20 cm³ d'eau pour en éliminer toute trace de chlorure de sodium ; nous avons, enfin, repris en deux fois par 100 cm³ d'éther.

L'extrait éthéré, après séchage sur le sulfate de sodium anhydre et évaporation de l'éther au bain marie, a fourni une huile jaune que nous avons additionnée, pour la dissoudre, de 50 cm³ d'alcool. La solution ainsi obtenue a été abandonnée à l'évaporation spontanée.

Après une journée, le fond du cristalliseur est tapissé de très nombreux cristaux triangulaires, très peu colorés ou même incolores ; nous avons essoré et lavé rapidement ces cristaux au moyen d'alcool glacé. Ce

premier jet pèse 1 gr. 50. Un second jet, pesant environ 1 gr., légèrement moins pur, est obtenu après une nouvelle attente de deux jours. Il reste alors une huile jaune pâle qui laisse déposer encore quelques décigrammes d'ester, mais après plusieurs semaines seulement.

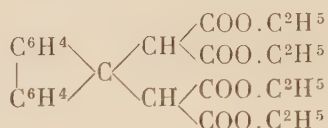
Nous avons essayé d'améliorer ce rendement, égal à 20 %, mais sans succès. Des chauffages de durées plus ou moins prolongées nous ont donné de moindres quantités d'ester isolable et, pour des chauffages d'une durée de cinq heures, le produit de la réaction devenait goudronneux.

L'excès de malonate de méthyle sodé joue un rôle prépondérant dans cette réaction. Lorsque cet ester s'y est trouvé en quantité juste théorique, nous n'avons recueilli que des cristaux de fluorénone, sans trace d'autre produit. En employant plus du double de la quantité théorique du même ester, on remarque que les rendements n'augmentent plus, mais que la pureté du produit isolé finalement est plus grande.

La purification de ce $\beta\beta$.diphénylène. $\alpha\alpha$.dicarboxyglutarate d'éthyle fut réalisée par dissolution de 5 gr. d'ester brut dans 20 cm³ d'alcool à 95° bouillant. La solution filtrée, conservée à la glacière, laisse déposer, après quelques heures, de fins cristaux blancs que nous avons essorés, lavés très rapidement sur l'essoreuse avec un peu d'alcool glacé et séchés à l'air. Nous avons alors obtenu un premier jet blanc, pesant 4 gr. 40 et fondant au bloc Maquenne à 108°5-109°. On peut également purifier par dissolution de

5 gr. d'ester brut dans 50 cm³ d'éther bouillant et refroidissement à la glacière.

ANALYSE : Celle-ci a confirmé que ce produit était bien l'ester *éthylque*, quoique le point de départ fut du malonate de méthyle ; sa formule est la suivante :



a) *Poids moléculaire déterminé par saponification* : substance, 0 gr. 5386. KOH N., 4 cm³ 45, soit P. M., 484 ; calculé pour C²⁷H³⁰O⁸, 482.

b) *Combustion* : substance, 0 gr. 3463. CO², 0 gr. 8514 OH². 0 gr. 1947, soit, trouvé C % 67,04 et H % 6,29 ; calculé pour C²⁷H³⁰O⁸, C % 67,18 et H % 6,27.

2° *Emploi du malonate de méthyle en présence d'alcool méthylique.*

La condensation d'un ester *méthylique* en milieu alcool *éthylique* absolu suffit donc pour substituer des radicaux éthyliques dans le produit de la condensation. Nous avons effectué la même opération dans l'alcool *méthylique* absolu comme solvant, et, par un chauffage de cinq heures, nous avons préparé le β.β. diphenylène α.α'. dicarboxyglutarate de méthyle, mais avec un rendement de 10 %, que nous n'avons d'ailleurs pas cherché à améliorer.

Cet ester, dissous dans l'alcool à 95° bouillant, nous a donné, par refroidissement, un dépôt cristallin en

fines paillettes micacées, incolores, dont le point de fusion instantanée, au bloc Maquenne, est de 154° 154°₅, supérieur, par conséquent, à celui de l'ester éthylique (108°₅-109°).

ANALYSE :

Combustion : substance, 0 gr. 1912, CO₂, 0 gr. 4520 ; OH₂, 0 gr. 0922 soit, trouvé, C % 64,48 et H %, 5,39 ; calculé pour C²³H²²O⁸, C % 64,76 et H % 5,20.

Il en résulte que ce composé est donc bien le β.β. diphenylène α.α'.dicarboxyglutarate de méthyle.

*3° Emploi du malonate d'éthyle
en présence d'alcool éthylique.*

Nous nous sommes adressé également au malonate d'éthyle mais celui-ci s'est révélé d'un emploi moins avantageux que l'ester méthylique. En effet, tout chauffage au-dessus de 35° entraînait la formation presque immédiate de produits goudronneux, ce qui nous obligeait à opérer à la température du laboratoire, ou à 20°-25° au maximum, et à attendre plusieurs mois avant la fin de la réaction. La séparation de l'ester formé était ensuite fort longue car il ne cristallisait que très lentement dans l'huile obtenue et les rendements ne dépassèrent jamais 20 % dans les meilleures conditions.

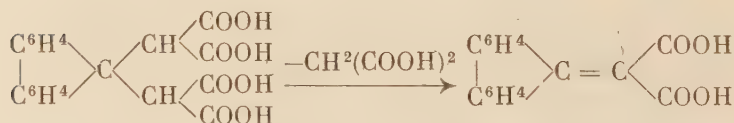
Le produit préparé était alors le β.β. diphenylène α.α'.dicarboxyglutarate d'éthyle fondant à 108°₅-109°.

Saponification du $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.\alpha'$.dicarboxyglutarate d'éthyle.

La saponification de l'ester $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.\alpha'$.dicarboxyglutarique nous a donné des résultats très différents suivant la nature du réactif alcalin employé.

La baryte en solution hydroalcoolique n'a provoqué aucune décarboxylation et nous a conduit directement à l'acide tétracarboxylé.

La potasse ou la soude, mises en solution alcoolique, provoquent l'élimination d'une molécule d'acide malonique et la formation d'une liaison éthyénique ; il se produit de cette manière un acide dérivé de l'acide méthylénemalonique : l'acide diphénylène-méthylénemalonique ou fluorénylidénemalonique. Sa formation ne peut s'expliquer que par une décomposition profonde, entraînant la séparation d'une molécule d'acide malonique :



1° Acide $\beta.\beta.$ diphénylène. $\alpha.\alpha'$.dicarboxyglutarique.

La baryte en solution hydroalcoolique s'est révélée comme un agent suffisamment doux pour respecter l'intégrité de la molécule.

Dans une solution comprenant :

Baryte caustique pulvérisée	20 gr.
Eau distillée.....	200 cm ³
Alcool à 95°.....	200 cm ³

nous avons versé une solution de 4 gr. d'ester tétra-éthylique dans 100 cm³ et chauffé pendant trois heures à l'ébullition. Le ballon contient finalement un liquide baignant un abondant précipité, qu'on lave à l'alcool chaud, puis sèche.

Nous avons préparé une bouillie avec ce précipité et 150 cm³ d'eau distillée, puis additionné ce mélange d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à dissolution complète. Nous avons fait trois épuisements du liquide jaune pâle obtenu, avec, au total, 200 cm³ d'éther. Par distillation, celui-ci nous a laissé un produit pulvérulent, blanc-jaunâtre, représentant l'acide cherché.

Cet acide brut fut purifié par dissolution dans une petite quantité d'éther chaud, filtration et addition d'éther de pétrole, de benzène, ou, de préférence, de chloroforme. Il se forma presque aussitôt un abondant précipité blanc, cristallin, qui, après refroidissement de la solution à la glacière, fut recueilli et séché à l'air.

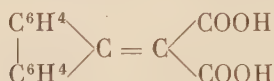
Nous avons obtenu ainsi 3 gr. d'un acide soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, et dont le point de fusion instantanée, au bloc Maquenne, est de 272°. Il se décompose, en fondant, et donne naissance à de l'acide β β .diphénylène-glutarique impur, et que nous n'avons pu parvenir à purifier complètement.

ANALYSE :

a) *Poids moléculaire déterminé par titrage* : substance : 0 gr. 2008, NaOH N/10, 21 cm³ 50, soit P. M. trouvé, 373,5 ; calculé pour C¹⁹H¹⁴O⁸, 370.

b) *Combustion* : substance : 0 gr. 1885, CO², 0 gr. 4222, OH², 0 gr. 0654 ; trouvé, C %, 61,08 et H %, 3,88 ; calculé pour C¹⁹H¹⁴O⁸, C %, 61,60 et H %, 3,81.

2° *Acide diphénylèneméthylènemalonique*
ou *fluorénylidènemalonique*.



Nous avons dissous, d'une part, 1 gr. 80 de sodium dans 50 cm³ d'alcool à 95°, et, d'autre part, 4 gr. 50 de β.β.diphénylène.α.α'.dicarboxyglutarate d'éthyle dans quelques centimètres cubes d'alcool bouillant. La seconde solution, versée dans la première encore chaude, nous a donné, presque instantanément, un précipité blanc. Après quelques minutes de chauffage au bain-marie, puis refroidissement, ce précipité fut essoré, lavé à l'alcool absolu chaud, à l'éther et séché.

Le sel ainsi préparé, dissous dans 200 cm³ d'eau et traité par l'acide chlorhydrique à 50 % jusqu'à virage au rouge Congo, nous a donné un acide cristallisé en fines paillettes jaune d'or.

La purification en peut être réalisée par dissolution dans l'éther, puis précipitation par l'éther de pétrole ou le benzène, mais, de préférence, par dissolution dans

l'eau bouillante, à raison d'un gramme d'acide dans 100 cm³ d'eau. Après ébullition prolongée, nécessaire pour obtenir une dissolution complète, nous avons laissé refroidir lentement, sans agiter, et, en quelques heures, l'acide a cristallisé sous deux formes ; l'une, en très longues aiguilles rouge-vermillon, pouvant atteindre plusieurs centimètres de longueur, l'autre, constituant de petites aiguilles et paillettes jaune d'or. Ces deux formes fondent d'ailleurs instantanément à 238° (bloc Maquenne), avec décomposition. Les aiguilles rouges sont instables et, en quelques heures, deviennent jaunes.

L'acide diphenylèneméthylènemalonique, ou fluorénylidènemalonique, ainsi préparé, est soluble dans l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, l'éther, et légèrement dans l'eau bouillante. Il est presque insoluble dans le benzène et le xylène, même bouillants, ainsi que dans l'eau froide.

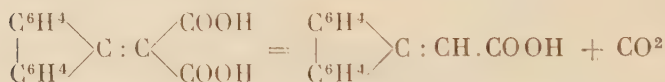
ANALYSE :

a) *Poids moléculaire déterminé par titrage* : substance : 0 gr. 2029, NaOH N/10, 15 cm³ 20, soit P. M. ; trouvé, 267 ; calculé pour C¹⁶H¹⁰O⁴, 266.

b) *Combustion* : substance : 0 gr. 2670, CO², 0 gr. 7035, OH², 0 gr. 0937, soit trouvé, C %, 71,85 et H %, 3,93 ; calculé pour C¹⁶H¹⁰O⁴, C %, 71,16 et H %, 3,79.

3^e Décarboxylation
de l'acide diphénylène-méthylène-malonique :
acide β.β.diphénylèneacrylique.

La constitution de l'acide malonique que nous venons de préparer ainsi, à partir de la chaîne glutarique, est démontrée, indépendamment des résultats d'analyse, par la décarboxylation qu'il subit sous l'influence de la chaleur et qui le transforme en acide β.β.diphénylèneacrylique :



Mode opératoire. — Nous avons opéré dans un petit ballon muni d'une tubulure latérale, et sur quelques centigrammes d'acide. En chauffant le ballon au bain d'alliage vers 210°-220, l'acide fond, du gaz carbonique se dégage, puis le tout se solidifie en une masse jaune clair, donnant une solution d'un bleu très intense avec le carbonate de sodium dilué, chaud. Par acidification de cette solution, nous avons obtenu, en même temps que la solution devenait incolore, un produit solide, jaune pâle, qui a été purifié par recristallisation dans le benzène bouillant. On obtenait ainsi de l'acide β.β.diphénylèneacrylique fondant à 234° (point de fusion mélangé : 234°).

II. — Condensation du β . β .diphénylèneacrylate d'éthyle avec le malonate d'éthyle sodé.

A. — PRÉPARATION

DU β . β .DIPHÉNYLÈNEACRYLATE D'ÉTHYLE.

La réalisation de cette synthèse de l'acide β . β .diphénylèneglutarique nécessitait la possession de l'ester β . β .diphénylèneacrylique. A vrai dire, nous venons d'indiquer, dans la deuxième partie de ce chapitre, un mode de formation de l'acide correspondant, acide que nous avons d'ailleurs déjà rencontré en étudiant la méthode de PERKIN.

Il nous a semblé que la reproduction de l'acide β . β .diphénylèneacrylique devait être faite suivant un mode nouveau, indépendant de ceux qui nous y avaient déjà conduit.

Nous en sommes ainsi arrivé à nous fixer, comme première tâche, l'institution d'un procédé quelque peu avantageux pour l'ester β . β .diphénylèneacrylique.

La condensation du fluorène et de l'ester oxalique, en milieu benzénique et en présence d'éthylate de sodium, avait permis à WISLICENUS (1) de préparer l'acide fluorénylglyoxylique $(C^6H^4)^2CH.CO.CO.OH$; ce composé doit exister entièrement sous la forme énolique $(C^6H^4)^2C = C(OH).CO.OH$. C'est dans le but

(1) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1900, **33**, 771 ; THIELE, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1900, **33**, 852 ; WISLICENUS, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1902, **35**, 760.

d'étudier cette structure que KUHN et LÉVY (1) hydrogénèrent catalytiquement l'ester de cet acide α .oxy. β . β .diphénylèneacrylique; ils préparèrent de cette manière l'ester α .oxy. β . β .diphénylènepropionique, dont la saponification suffit pour conduire à l'acide β . β .diphénylèneacrylique lui-même :



WISLICENUS et WEITEMEYER effectuaient cette même déshydratation par l'acide sulfurique concentré (2).

Il nous faut mentionner la préparation du nitrile de l'acide β . β .diphénylèneacrylique par WISLICENUS et RUSS (3) et l'impossibilité devant laquelle se trouvèrent ces auteurs d'en effectuer l'hydrolyse.

L'hydrogénation catalytique, en présence de platine, suivant KUHN et LÉVY, aurait pu nous fournir l'acide β . β .diphénylèneacrylique dans d'excellentes conditions ; le seul inconvénient de cette méthode était la nécessité de préparer plusieurs produits intermédiaires entre le fluorène et l'acide final.

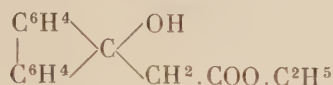
Les bons résultats que nous avons obtenus dans l'application de la méthode de REFORMATSKY à la benzophénone nous la firent appliquer à la fluorénone et, là encore, ce procédé s'est révélé excellent.

(1) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1928, **61**, 2240.

(2) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1921, **54**, 978.

(3) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1910, **43**, 2732.

1^o Préparation du $\beta.\beta.$ diphénylènehydracrylate
d'éthyle.



Nous avons fait réagir la fluorénone sur le bromacétate d'éthyle et le zinc en milieu benzénique, comme nous l'avions fait dans le cas de la benzophénone, mais dans cette réaction particulière, la présence dans le mélange réactionnel soit d'une goutte de mercure, soit d'un tortillon de cuivre, n'est pas indispensable, mais elle améliore nettement les rendements et réduit les durées de chauffage.

La pureté du bromacétate d'éthyle semble jouer un rôle important car, avec du bromacétate technique, pourtant rectifié, et du bromacétate préparé par nous même, les rendements furent sensiblement moins bons et de véritables fumées apparaissaient dans le ballon, alors que le bromacétate d'éthyle « pur POULENC » nous a donné des rendements supérieurs et, seulement, de légers dégagements de vapeurs. Enfin, il est préférable d'utiliser du zinc en tournure très fine, plutôt que du zinc en clous qui réagit beaucoup plus lentement.

Mode opératoire. — Dans un ballon à trois tubulures, de 500 cm³, muni d'une ampoule à brôme et d'un réfrigérant à reflux suivi d'un tube à chlorure de calcium, nous avons introduit d'abord :

Zinc en tournure fine..... 8 gr.

puis, comme dans le cas de la benzophénone, nous

avons versé quelques centimètres cubes seulement de la solution suivante :

Fluorènone pure, anhydre.	18 gr.
Bromacétate d'éthyle.....	20 gr.
Benzène desséché sur sodium.....	90 cm ³

Après avoir ajouté au zinc, soit une goutte de mercure, soit un tortillon de tournure de cuivre, nous avons chauffé le fond du ballon jusqu'à ébullition très vive. En deux ou trois minutes la réaction s'amorçait et se continuait d'elle-même ; nous avons alors versé lentement le reste de la solution benzénique, en chauffant légèrement, de façon à maintenir une ébullition assez active. Le ballon a été chauffé, ensuite, pendant trente heures.

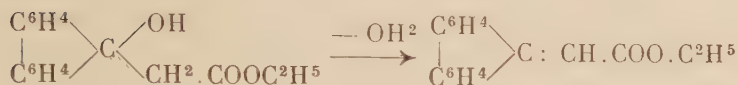
Après deux heures, au maximum, la majeure partie du zinc avait disparu. De jaune qu'elle était primitivement, la solution devenait brune, et louche.

La réaction terminée, le contenu du ballon était versé sur 150 gr. de glace pilée, puis, après décomposition du complexe zincique formé, il était ajouté une solution glacée de 26 cm³ d'acide sulfurique dans 100 cm³ d'eau. Après avoir agité longuement, nous avons décanté la couche benzénique et épuisé la partie aqueuse, acide au tournesol, avec 300 cm³ de benzène employés en trois fois. Les solutions benzéniques, lavées avec une solution de sulfate d'ammonium, puis à l'eau alcaline et à l'eau distillée, ont été, enfin, séchées sur sulfate de sodium anhydre.

La distillation du benzène au bain-marie nous a donné une huile résiduelle brune, pesant 24 gr. et

qu'il nous fut impossible de faire cristalliser ; cette huile paraissant être l'ester diphénylènehydracrylique impur qui se déshydratera lors de la distillation dans le vide.

2^o *Déshydratation du β.β.diphénylènehydracrylate d'éthyle : β.β.diphénylèneacrylate d'éthyle.*



Nous avons effectué la distillation du produit brut en deux temps, opérant d'abord dans un ballon de Claisen de 250 cm³ et dont la colonne latérale était calorifugée. Au début, sous vide, se sont formées d'abondantes vapeurs provenant vraisemblablement de la décomposition de l'ester hydracrylique (quand cette décomposition n'a pas lieu, il suffit d'ajouter quelques morceaux de ponce sulfurique, comme dans le cas de la benzophénone). Lorsque ce dégagement de vapeurs s'est apaisé, nous avons poussé le chauffage, et, de 200° à 250°, sous 14 mm., nous avons recueilli une huile jaune, cristallisant partiellement, et que nous avons aussitôt rectifiée dans un petit ballon de Claisen.

Nous avons alors recueilli, d'abord vers 200°, quelques gouttes de fluorène cristallisant aussitôt dans la tubulure latérale, puis, de 234° à 238°, sous 14 mm., une huile jaune d'or, pesant 21 gr., se prenant lentement en masse cristalline par refroidissement, mais cristallisant instantanément en fines

aiguilles jaunes, soyeuses, quand on ajoute 50 cm³ d'alcool méthylique à cet ester encore liquide.

Le poids d'ester obtenu par essorage de la solution méthylique refroidie dans la glace, a été de 18 gr. 5, soit un rendement de 74 %.

L'ester $\beta.\beta.$ diphénylèneacrylique distillant dans le vide sans aucune décomposition, nous avons rectifié 43 gr. d'ester brut dans un ballon de Claisen dont la tubulure latérale était calorifugée. Sous une pression de 22 mm., nous avons obtenu, à 203°, quelques gouttes de fluorénone, puis, de 249° à 251°, 39 gr. d'ester rectifié. Dissous dans 390 cm³ d'alcool méthylique chaud, ce composé nous a donné, après refroidissement lent, de longues aiguilles soyeuses, jaunes, fondant à 77° sans décomposition, et dont le premier jet pesait 35 gr.

ANALYSE :

a) *Cryoscopie dans le benzène* : Substance : 0 gr. 2070 ; benzène : 17 gr. 458 ; Δ : 0°,23, soit P. M. trouvé, 252,5 ; calculé pour $C^{17}H^{14}O^2$, 250.

b) *Poids moléculaire déterminé par saponification* : Substance : 0 gr. 5605, KOH N, 2 cm³ 25, soit P. M. trouvé, 249 ; calculé : 250.

c) *Combustion* : Substance : 0 gr. 3593, CO², 1 gr. 0704, OH², 0 gr. 1803, soit, trouvé C %, 81,24 et H %, 5,61 ; calculé pour $C^{17}H^{14}O^2$, C %, 81,56 et H %, 5,64.

3° *Préparation de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylèneacrylique.*

La saponification du $\beta.\beta.$ diphénylèneacrylate d'éthyle doit être effectuée en prenant certaines précau-

tions, sinon le rendement reste très faible. Après de nombreux essais nous nous sommes arrêté au mode opératoire suivant :

Dans une solution chaude de :

Potasse en pastilles.....	2 gr.
Alcool à 95°.....	20 cm ³

nous avons versé une solution chaude de :

Ester diphénylèneacrylique	4 gr.
Alcool à 95°.....	30 cm ³

et nous avons maintenu le tout au bain-marie pendant quinze minutes, sans qu'aucun précipité de sel de potassium ne se formât.

Par addition de 100 cm³ d'eau, nous avons obtenu une solution limpide, jaune ; nous avons d'abord neutralisé l'excès de potasse par de l'acide chlorhydrique à 50 % et, après retour à une légère alcalinité au moyen d'une solution 1/2 saturée de carbonate de sodium, nous avons chassé l'alcool par concentration au bain-marie.

Après refroidissement, cette liqueur est lavée à l'éther qui entraîne quelques traces de fluorénone dont la présence indique que la saponification a été trop poussée. Enfin, on acidule largement avec de l'acide chlorhydrique à 50 %, dont l'addition détermine un abondant précipité jaune pâle qui est recueilli par essorage, lavé à l'eau distillée puis, enfin, séché à l'étuve à 120°.

Le poids d'acide $\beta.\beta.$ diphénylèneacrylique obtenu est de 3 gr. 30 ; le rendement de cette saponification est donc de 95 %.

En dissolvant, par ébullition prolongée, 10 gr. d'acide dans 400 cm³ de benzène, le refroidissement lent de la solution nous a donné l'acide tout à fait pur, en fines aiguilles jaunes, fondant instantanément, au bloc Maquenne, à 234°. Titrage et combustion confirment la composition de ce produit que nous avons, d'ailleurs, obtenu déjà par deux autres procédés différents.

ANALYSE :

a) *Poids moléculaire déterminé par titrage* : substance, 0 gr. 4070, NaOH N/10, 18 cm³ 25, soit P. M. trouvé, 223, P. M. calculé pour C¹⁵H¹⁰O², 222.

b) *Combustion* : substance, 0 gr. 3130, CO², 0 gr. 9251, OH², 0 gr. 1253, soit trouvé, C %, 80,60 et H %, 4,48 ; calculé pour C¹⁵H¹⁰O², C %, 81,05 et H %, 4,54.

4° *Préparation de l'acide β.β.diphénylèneacétique.*

L'acide saturé dérivant de l'acide β.β.diphénylèneacrylique, l'acide β.β.diphénylèneacétique, a déjà été préparé par MAYER (1) et WISLICENUS et EBLE (2) à partir de l'acide fluorénylglyoxylique dont ils chauffaient l'ester avec du bromacétate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium.

L'hydrogénation catalytique de l'ester β.β.diphénylèneacrylique est un procédé plus pratique pour atteindre

(1) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1913, **46**, 2586.

(2) *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1917, **50**, 261.

le même but ; elle peut être réalisée avec des rendements excellents.

Dans un ballon de 250 cm³ disposé sur un agitateur mécanique, nous avons introduit le mélange suivant :

β,β .diphénylèneacrylate d'éthyle...	2 gr. 25
Alcool à 95°.....	100 cm ³
Nickel actif de RANEY	2 gr. 50

Après avoir soigneusement purgé d'air le ballon et relié celui-ci à un gazomètre rempli d'hydrogène, nous avons mis en marche l'agitateur, et, en sept minutes, les 200 cm³ d'hydrogène nécessaires à la saturation de la double liaison ont été fixés sur l'ester.

Après séparation du nickel, puis évaporation à sec de l'alcool, il reste, comme résidu, une huile visqueuse, jaunâtre, incristallisable, pesant 2 gr. 25. C'est l'ester β,β .diphénylèneacétique, ou fluorénylacétique, produit distillant avec décomposition, selon WISLIGENUS, et que nous n'avons pas cherché à purifier.

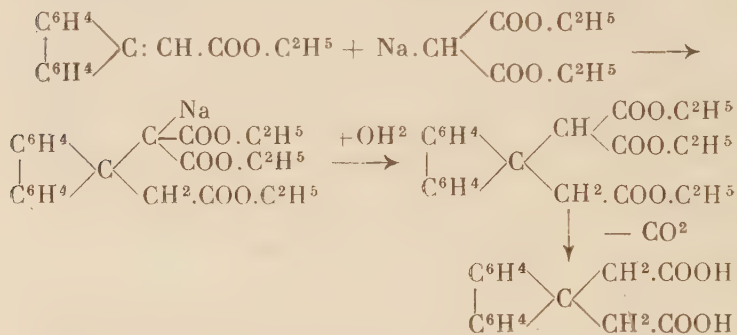
Saponifié par quatre heures de chauffage avec 10 cm³ de potasse alcoolique normale, cet ester nous a donné un acide qui, recristallisé dans l'acide acétique, formait de fines lamelles nacrées, fondant à 132° au bloc Maquenne, MAYER indiquant 129°-139° et WISLIGENUS-EBLÉ 138°-139°. Un titrage nous ayant donné comme poids moléculaire trouvé 226, au lieu de 224 théoriquement, il ne saurait y avoir de doute sur la nature de cet acide.

B. PRÉPARATION DE L'ACIDE β,β .DIPHÉNYLÈNEGLUTARIQUE

1^e Préparation

du β,β .diphénylène. α .carboxyglutarate d'éthyle.

Tandis que le β,β .diphénylacrylate d'éthyle, de même que le diphénylméthylènemalonate d'éthyle, se montrèrent complètement réfractaires à la condensation avec le malonate d'éthyle sodé, le β,β .diphénylèneacrylate d'éthyle — composé que nous venons de préparer très facilement — permet de réaliser sans peine la synthèse de l'acide β,β .diphénylèneglutarique.



Nous avons effectué nos premiers essais dans le benzène, à froid, mais aucune condensation ne se produit dans ces conditions. L'emploi de l'alcool absolu et de la chaleur nous a, au contraire, donné satisfaction, surtout s'il est fait usage de tubes scellés chauffés à 100°.

Mode opératoire. — Dans un premier ballon, soigneusement desséché, nous avons préparé le malonate d'éthyle sodé par mélange de :

Alcool absolu.....	100 cm ³
Sodium.....	3 gr. 60
Malonate d'éthyle en excès.....	30 gr.

et, dans ce mélange encore chaud, nous avons introduit rapidement la solution suivante :

β . β .diphénylèneacrylate d'éthyle...	25 gr.
Alcool absolu.....	100 cm ³

Ayant mélangé ces deux solutions chaudes, nous les avons rapidement réparties dans des tubes en verre épais, que nous avons scellés à la flamme, puis maintenus dans l'eau bouillante pendant une heure.

Après ce temps, le contenu des tubes forme une masse gélatineuse, brun-clair, translucide ; une durée de chauffage atteignant trois heures donne, pour un rendement sensiblement égal, une masse déjà plus foncée, un chauffage encore plus prolongé contribue à la formation de produits goudronneux.

Les contenus des tubes ayant été réunis, nous les avons traités par une solution de 15 cm³ d'acide chlorhydrique étendus à 50 cm³, afin de libérer de son dérivé sodé le β . β .diphénylène α .carboxyglutarate d'éthyle formé. Celui-ci se sépare sous forme d'un précipité jaune clair après addition de 125 cm³ d'eau distillée au mélange et nous avons extrait à l'éther ce produit insoluble.

Nous avons lavé cette solution étherée d'abord avec une solution diluée de carbonate de sodium, puis à l'eau, et nous l'avons privée, par distillation, de l'éther et de l'alcool qu'elle contenait. Il nous est resté une huile orangée, pesant 35 gr., que nous avons reprise

par 50 cm³ d'alcool méthylique chaud. Refroidie dans la glace, cette solution nous a donné rapidement une masse cristalline, jaune pâle que nous avons essorée, puis séchée.

Ce β . β .diphénylène α .carboxyglutarate d'éthyle brut pesait 32 gr. ; la concentration de la solution-mère ne donne plus que quelques décigrammes d'ester β . β .diphénylèneacrylique initial.

Par dissolution dans 75 cm³ d'alcool à 95° chaud, et refroidissement à la glacière, la solution alcoolique dépose un précipité cristallin, formé de gros cristaux incolores de l'ester, pesant 23 gr., soit un rendement de 55 % en produit pur.

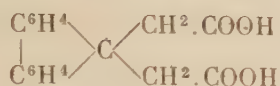
Pour préparer un échantillon tout à fait pur, le procédé le plus simple consiste à dissoudre l'ester précédent, à raison d'un gramme d'ester dans 2 cm³ d'alcool à 95° bouillant, puis à refroidir lentement cette solution jusqu'à 0°. Il se forme alors de gros cristaux incolores fondant à 75°,5-76° au bloc Maquenne.

ANALYSE :

a) *Poids moléculaire déterminé par saponification* : Substance : 0 gr. 6507, KOH N, 4 cm³ 70, soit P. M. trouvé, 415, P. M. calculé pour C²⁴H²⁶O⁶, 410.

b) *Combustion* : Substance : 0 gr. 2382, CO², 0 gr. 6112, OH², 0 gr. 1363, soit trouvé, C % 69,97 et H % 6,40 ; calculé pour C²⁴H²⁶O⁶, C % 70,21 et H % 6,39.

2° Préparation de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique.



La saponification du $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.$ carboxyglutarate d'éthyle par la potasse alcoolique, ou la baryte en solution hydroalcoolique, permet de préparer un acide $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.$ carboxyglutarique impur. Ce dernier donne naissance à l'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique quand on le chauffe au-dessus de 200°. Mais les rendements de ces opérations sont fort mauvais et la séparation de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique pur est délicate.

Le chauffage du $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.$ carboxyglutarate d'éthyle en présence d'acide bromhydrique aqueux, par contre, donne d'excellents résultats.

Ayant mis à bouillir pendant vingt-quatre heures un mélange de :

$\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.$ carboxyglutarate d'éthyle...	5 gr.
Acide bromhydrique P. E. : 125°.....	100 cm ³

nous avons obtenu d'emblée l'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique, formant des masses solides grises, nageant dans le liquide acide refroidi dans la glace.

Nous avons dissous cet acide brut dans du carbonate de sodium dilué, chaud ; après avoir fait bouillir quelques instants cette solution avec du charbon animal et l'avoir filtrée, l'addition d'acide chlorhydrique concentré nous a permis d'obtenir un abondant précipité blanc, que nous avons essoré, lavé à

l'eau et séché à l'étuve à 100°. Les 3 gr. 40 d'acide blanc, préparé de la sorte, correspondent à un rendement de 98 %; calculé à partir de la fluorénone initiale, celui-ci est encore de 40 %.

La purification de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylèneglutarique est réalisée par dissolution dans un peu d'éther, puis addition de benzène chaud. Par refroidissement, la solution donne un dépôt cristallin, blanc, formant parfois de petits oursins. Ce précipité entraîne du solvant dont on le débarrasse par un séjour prolongé à l'étuve à 100°-110°.

L'acide $\beta.\beta.$ diphénylèneglutarique est soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'eau. Il fond instantanément, au bloc Maquenne, à 201°.

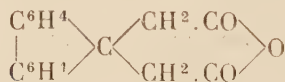
ANALYSE :

a) *Poids moléculaire déterminé par titrage* : Substance : 0 gr. 2947, NaOH N/10, 20 cm³ 75, soit P. M. trouvé 284 ; calculé pour C¹⁷H¹⁴O⁴, 282.

b) *Combustion* : Substance : 0 gr. 2629, CO², 0 gr. 6973, OH², 0 gr. 1185 ; soit trouvé, C %, 72,33 et H %, 5,01 ; calculé pour C¹⁷H¹⁴O⁴ : C % 72 31 et H % 5,00.

3° Préparation de l'anhydride

$\beta.\beta.$ diphénylèneglutarique.



La propriété caractéristique des acides glutariques est de donner, comme les acides succiniques des anhydrides.

Le chauffage de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique, pendant quatre heures, en présence d'anhydride acétique à l'ébullition, nous a permis de préparer l'anhydride $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique.

Après avoir chassé l'anhydride acétique par distillation dans le vide, au bain-marie, nous avons obtenu un résidu grisâtre, presque insoluble dans l'éther même bouillant, et dans le carbonate de sodium dilué, mais soluble dans la soude caustique diluée, qui le retransforme en acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique initial, et dans le benzène chaud.

Recristallisé dans ce dernier solvant, l'anhydride $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique nous a donné de fins cristaux blancs, fondant à 166° au bloc Maquenne.

ANALYSE :

Combustion : Substance : 0 gr. 1962, CO^2 : 0 gr. 5343, OH^2 : 0 gr. 0803 ; soit trouvé C % : 77,00 et H % : 4,57 ; calculé pour $\text{C}^{17}\text{H}^{12}\text{O}^3$: C % : 77,27 et H % : 4,55.

Les faits exposés ci-dessus démontrent que, si l'on utilise des transformations comparables, la production de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique est plus facile que celle de l'acide $\beta.\beta.$ diphénylé correspondant.

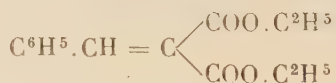
CONCLUSIONS

Les observations qui ont été faites au cours du travail dont il est rendu compte dans les pages qui précèdent, permettent de formuler les remarques suivantes :

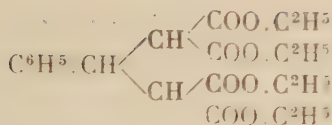
1° La réaction de GUARESCHI, fondée sur la condensation des cétones avec l'ester cyanacétique, et procurant ainsi une méthode de synthèse des acides β . β . dialcoylglutariques, est inapplicable à la benzophénone et à la fluorénone.

Ces mêmes cétones ne réagissent pratiquement pas sur l'acétate de sodium en présence d'anhydride acétique, c'est-à-dire dans les conditions de la synthèse de PERKIN pour l'acide cinnamique à partir de l'aldéhyde benzoïque ;

2° Deux savants américains (AVERY et Rosa BOUTON), avaient indiqué que l'action du chlorure de benzyldène sur le malonate d'éthyle sodé donne naissance au benzyldènemalonate d'éthyle.



A vrai dire, quand on reproduit cette expérience, on constate que la condensation des deux réagissants se réalise de façon normale, et que le composé obtenu n'est autre que le β .phényl. α α' .dicarboxyglutarate d'éthyle, ou benzyldènedimalonate d'éthyle :

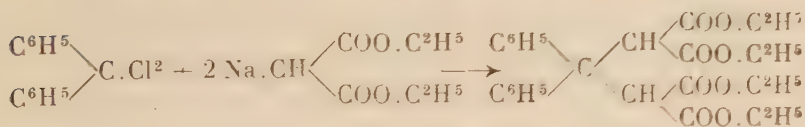


La production de benzylidènemalonate d'éthyle ne doit être regardée que comme un phénomène secondaire, susceptible de se manifester sous l'influence de la chaleur et de la présence d'une impureté lors de la distillation du produit initial de la réaction : le benzylidènedimalonate d'éthyle ; cette anomalie consiste en une dissociation de ce dernier ester en malonate d'éthyle et en benzylidènemalonate d'éthyle :

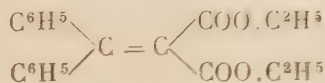


Nous avons remarqué, en effet, que l'ester dimalonique subit aisément cette dissociation quand on le distille, sous vide, après l'avoir additionné d'une trace de chlorure de zinc qui catalyse la transformation.

3° Lorsqu'on oppose le chlorure de benzophénone au malonate d'éthyle sodé, dans le but d'arriver au $\beta.\beta.$ diphenyl. $\alpha.\alpha'$. dicarboxyglutarate d'éthyle :



la transformation se limite à la production du diphenylméthylènemalonate d'éthyle :



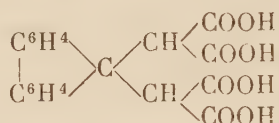
Ce résultat est comparable à celui qu'observèrent

AVERY et R. BOUTON pour la réaction du chlorure de benzyldène sur le malonate d'éthyle sodé.

Dans le cas présent, il semble que l'on puisse invoquer une modification secondaire du $\beta.\beta.$ diphényl. $\alpha.\alpha'.$ dicarboxyglutarate d'éthyle qui doit constituer le produit primitif de la réaction. Il est vraisemblable que, sous des influences mal définies, une décomposition thermique accompagne la distillation ou la saponification brutale du produit total venant de la réaction.

Toutes les expériences entreprises pour atteindre l'acide $\beta.\beta.$ diphénylglutarique lui-même ont été suivies d'insuccès.

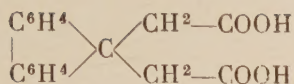
4° L'acide $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.\alpha'.$ dicarboxyglutarique :



contrairement à son analogue diphénylène, a pu être obtenu cependant avec facilité.

La réaction du chlorure de fluorénone sur le malonate d'éthyle sodé donne, en effet, directement naissance au $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.\alpha'.$ dicarboxyglutarate d'éthyle ; cet ester, par saponification ménagée, se convertit en acide $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.\alpha'.$ dicarboxyglutarique.

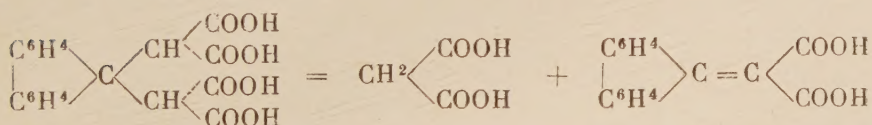
5° L'acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique est atteint encore plus facilement par une autre voie. Le malonate d'éthyle sodé s'additionne aisément au $\beta.\beta.$ diphénylène-acrylate d'éthyle ; il en résulte le $\beta.\beta.$ diphénylène $\alpha.$ carboxyglutarate d'éthyle que l'on transforme en acide $\beta.\beta.$ diphénylène-glutarique. :



6° La chaîne glutarique contenue dans les esters de l'acide diphénylèneglutarique possède une stabilité assez faible, comme l'indiquent les faits suivants, observés au cours de leur hydrolyse :

Lorsqu'on chauffe le β . β .diphénylène α . α' .dicarboxyglutarate d'éthyle avec la baryte en solution hydroalcoolique, pour le saponifier, on le transforme, sans anomalie, en sel dérivé de l'acide tétrabasique mis en jeu.

Si l'on emploie, comme réactif saponifiant, la soude dissoute dans l'alcool, il y a rupture de la chaîne glutarique au niveau de l'atome de carbone β , avec production d'acide malonique et d'acide diphénylèneméthylènemalonique :



Vu : le Président de la thèse,

A. BÉHAL.

Vu : le Doyen de la Faculté,

PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

